Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. H. E. Bock

Beitrag zur Frage der perikollagenen Amyloidose

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Joachim Weber
aus Tübingen

1965

8067

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. H. E. Bock

Beitrag zur Frage der perikollagenen Amyloidose

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Joachim Weber
aus Tübingen

1965

Dekan : Professor Dr. H. H a r m s

1. Berichterstatter : Dozent Dr. H.P. M i s s m a h l

2. Berichterstatter : Professor Dr. H.E. B o c k

Für die Überlassung des Themas und für die mir jederzeit geleistete freundliche Unterstützung danke ich Herrn Oberarzt Dozent Dr. M i s s m a h l verbindlichst.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547602_0086

Inhalt

	Seite
Einleitung	5
Historisches	5
Zur Einteilung der Amyloidose	8
Pathogenese, Beziehung zu multiplem Myelom und zu Hyperglobulinämie	11
Amyloidstruktur	16
Chemie und färberische Eigenschaften	17
Polarisationsoptische Untersuchungen, Beziehungen zwischen Amyloid und Bindegewebsfasern	20
Besondere Amyloidoseformen	
A. Sogenannte tumorförmige Amyloidose	23
B. Die sogenannte senile Amyloidose des Herzens	25
Familiäres Vorkommen (genetische Amyloidoseformen)	27
Zur Diagnostik und Klinik der Paramyloidose	29
Pathologische Anatomie und Histologie	32
Eigene Untersuchungen	39
Auszug aus der Krankengeschichte	39
Methode	42
Befunde	43
Tabellarische Übersicht	57
Diskussion	60
Zusammenfassung	68
Literaturverzeichnis	70

Einleitung

Seit über 100 Jahren beschäftigt sich die Forschung mit dem Problem der Amyloidose, und doch gibt diese Krankheit auch heute noch Morphologen, Chemikern und Klinikern manche Rätsel auf, sodaß nach wie vor das Wort gilt, das LUBARSCH[66] 1929 an den Schluß seiner Arbeit stellte, nämlich daß "über dem eigentlichen Wesen dieser sonderbaren Eiweißveränderungen und -ablagerungen noch erhebliches Dunkel liegt".

Schon in der Frühzeit der Amyloidoseforschung fielen einigen Autoren enge Beziehungen zwischen Bindegewebs- und Gefäßsystem und der Ablagerung der amyloiden Substanz auf (EBERTH[29], ZIEGLER[116], WILD[113]). In den letzten Jahren ließ sich mit polarisationsoptischen Methoden nachweisen, daß bei den verschiedenen Formen der Amyloidose jeweils verschiedene Bestandteile des Bindegewebes bevorzugt ergriffen werden (MISSMAHL[75], MISSMAHL und GAFNI[76]).

In der vorliegenden Arbeit soll durch polarisationsoptische Untersuchung kongorotgefärbter histologischer Präparate eines Falles von primärer Amyloidose diese Auffassung unterstützt und die Frage, inwieweit sich bei dieser Art der Amyloidose der Befall auf kollagene Strukturen beschränkt, überprüft werden.

Historisches

Bereits im Jahre 1842 beschrieb C. ROKITANSKY[91] in seinem "Handbuch der pathologischen Anatomie" Infiltrationen des Leberparenchyms mit einer "gräulichen, öfters durchscheinenden, albuminösen, speckartigen oder speckig-gallertigen Substanz", die bei "constitutionellem Leiden der Vegetation, namentlich Scrophulose,

Rhachitismus, inveterirter Syphilis und Merkurialcachexie" vorkommen und sich bisweilen auch "mit allgemeiner Cachexie im Gefolge intermittierender Fieber entwickelt zu haben" scheinen. Oft sah er damit kombiniert entsprechende Veränderungen der Milz, die "sich mit bedeutender Vergrößerung von einer ähnlichen Substanz infiltriert zeigt", und eine besondere Form der Bright'schen Nierenkrankheit, die ebenfalls auf Einlagerung einer speckig-albuminösen Substanz in das Nierengewebe zurückzuführen war.

Der Name "Amyloid" stammt von VIRCHOW[108]. Er übernahm diesen Ausdruck aus der Botanik und bezeichnete damit einen Stoff, den er zum erstenmal im Gehirn gefunden hatte (sogenannte corpora amylacea) und den er, da er sich mit Jod und Schwefelsäure violett anfärben ließ, zuerst für Cellulose hielt (VIRCHOW[106]). Als er dieselbe Farbreaktion überraschenderweise bei jener homogenen, durchscheinenden, farblosen bis graugelblichen Substanz, die sich bei der sogenannten Wachs- oder Speckmilz um die Follikel ablagert, fand, glaubte er es bei dieser merkwürdigen Affektion mit einer "Cellulosemetamorphose der Zellen" zu tun zu haben (VIRCHOW[107]). Später formulierte er vorsichtiger, daß jene mit Amyloid bezeichnete Substanz "weder alle Eigenschaften der Stärke, noch alle Charaktere der pflanzlichen Cellulose an sich habe, aber wahrscheinlich beiden isomer" sei; auf jeden Fall habe man "eines der eminentesten Beispiele des Rückschreitens zu niederen, mehr pflanzlichen Formen" vor sich (VIRCHOW[108]). Bei folgenden systematischen Untersuchungen beobachtete er in mehreren Fällen gleichartige Veränderungen in Leber, Niere, Nervensystem (VIRCHOW[109]), einmal eine "ganz ausgedehnte Betheiligung der arteriellen Gefäße des Digestionstractus", wobei aber nur feine Schleimhautgefäße betroffen waren (VIRCHOW[110]).

Als Ursache der Krankheit fand er immer langdauernde und ausgedehnte Prozesse im Knochensystem ("Caries und

Nekrose größerer Knochenbezirke"), woraus er schloß, daß die amyloiden Substanzen am Ort der primären Erkrankung, also in den betroffenen Knochenabschnitten, gebildet und erst nachträglich in die anderen Organe abgelagert werden. Für unwahrscheinlich hielt er es, daß die Knochenerkrankungen an sich so eingreifende allgemeine Stoffwechselstörungen zur Folge haben könnten, daß "die constituierenden Elemente der Milz, der Nieren und der Leber ihrer normalen Nahrungszufuhr beraubt" und "dadurch bestimmt werden, die amyloide Veränderung einzugehen" (VIRCHOW[110]).

Nachdem in späteren Jahren auch von anderer Seite anerkannt wurde, daß Tuberkulose, Syphilis und chronische Eiterungen verschiedener Art eine Amyloidose nach sich ziehen können, beschrieb 1886 WILD[113] den ersten Fall einer Paramyloidose. Schon WILKS[114] hatte 1856 in einer Übersicht über mehrere Amyloidosefälle zwei Fälle ohne Grundkrankheit erwähnt, dabei aber offen gelassen, ob nicht eine Knochenerkrankung übersehen wurde. WILD dagegen weist ausdrücklich auf das merkwürdige Zusammentreffen einer ungewöhnlichen Lokalisation (er fand Ablagerungen hauptsächlich im Myokard, in der Lunge, der Darmwand und in Lymphknoten und bemerkte, daß in den erkrankten Organen am stärksten die Gefäße verändert sind, und zwar "in einer Weise, wie es wohl nur äußerst selten, selbst bei allgemeiner hochgradiger amyloider Entartung, beobachtet wird") mit dem Fehlen einer der üblichen konstitutionellen Grundkrankheiten hin und meint, daß sich die beschriebenen Veränderungen am ehesten den von SOYKA[99] 1876 mitgeteilten Fällen von Altersamyloid des Herzens zuordnen ließen.

Obwohl in der Folgezeit noch mehrere Veröffentlichungen über isolierten Amyloidbefall des Herzens (BENEKE und BÖNNING 1908[7], KANN 1922[51]) bzw. des Gefäßsystems und Magen - Darmkanals (STEINHAUS 1902[100]) erschienen, wurde das Krankheitsbild der Paramyloidose

erst 1929 durch die grundlegende Arbeit von LUBARSCH[66] bekannter, der weitere drei Fälle genau beschrieb und erstmals genaue Kriterien zur Unterscheidung von der typischen Amyloidose herausstellte.

Seit die früher als Ursache der typischen Amyloidose hauptsächlich in Frage kommenden Krankheiten wie Syphilis, Tuberkulose oder andere unspezifische chronische Infektionen immer besser therapeutisch beherrscht werden können, die sekundäre Amyloidose dadurch zweifellos seltener geworden ist, tritt die atypische oder primäre Amyloidose als selbständige Erkrankung in den Vordergrund und beansprucht immer mehr wissenschaftliches Interesse.

Zur Einteilung der Amyloidose

Seit LUBARSCH[66] das Krankheitsbild der atypischen Amyloidose, dem später PICCHINI und FABRIS[84] den Namen Paramyloidose gaben, von der typischen Amyloidose abgrenzte und die Abweichungen aufzeigte, "die

1.) in dem fast völligen Verschontsein der sonst stark bevorzugten Organe und Gewebe (Milz, Nieren, Nebennieren, Leber, Darmschleimhaut, Speicheldrüsen),
2.) in der starken Bevorzugung und ungewöhnlichen Mächtigkeit der Ablagerungen der sonst gar nicht oder nur gering beteiligten Organe (Herz, Lunge, quergestreifte und glatte Muskulatur, Haut, seröse Häute usw.),
3.) in der oft knötchen- oder gar knotenförmigen Beschaffenheit der Ablagerungen,
4.) in der mehrfachen Abweichung im Ausfall der kennzeichnenden Reaktionen,
5.) im Fehlen einer nachweisbaren Grundkrankheit"

bestehen, sind wiederholt Versuche zur Einteilung nach pathologisch-anatomischen und klinischen Gesichtspunkten

vorgenommen worden. So sah STRAUSS[101] die wesentliche Veränderung bei der Paramyloidose in einer "schweren, ausgedehnten Systemerkrankung des Mesenchyms", er glaubte daher, die Paramyloidose nur als eine Untergruppe der atypischen Amyloidose auffassen zu müssen. Seine Einteilung sah folgendermaßen aus:

1.) Typische Amyloidose = orthochrome, pericapilläre, periglanduläre Amyloidose mit regulärer Verteilung und Grundkrankheit.
2.) Atypische Amyloidose = alle übrigen Formen außer 1 und 4.
3.) Paramyloidose = Fälle mit vasomuskulärer mesenchymaler Amyloidose, ferner die häufiger zu beobachtenden Mischformen mit teilweise typischer oder tumorförmiger Ablagerung.
4.) Tumorförmige Amyloidose.

Heute werden im allgemeinen die Begriffe Paramyloidose, primäre Amyloidose und atypische generalisierte Amyloidose als Synonyme verwendet.

Diese Klassifikation wurde von TERBRÜGGEN[104] noch dahingehend modifiziert, daß er in der ersten Gruppe von STRAUSS wieder 2 Grundformen unterschied, deren erste nur den Namen pericapilläre-periglanduläre Amyloidose (= Sagomilztyp) verdiene, während in der zweiten Grundform bei typischer regulärer Verteilung des Amyloids eine stärkere arterielle-mesenchymale Lokalisation vorliege (Schinkenmilztyp). Trotzdem handele es sich nicht um eine Paramyloidose. Während noch APITZ[3] 1940 eine scharfe Trennung für richtig hielt, da bei der Paramyloidose neben einem völlig anderen Verteilungstyp knotige Formen vorherrschten, sind heute die meisten Autoren der Ansicht, daß eine endgültige und brauchbare Einteilung erst dann erfolgen kann, wenn mehr über die Ätiologie und Pathogenese der verschiedenen Formen und ihre Beziehung zu immunologischen Vorgängen und zum Proteinstoffwechsel bekannt ist (SYMMERS[102], KNORR[54], WOLF et al.[115]).

Eine Unterscheidung nach den färberischen Qualitäten oder nach einem bestimmten Ablagerungsmodus wird für sehr unsicher gehalten, da oft Überschneidungen vorkämen und Mischformen häufig seien (CALKINS, COHEN and LARSEN[16], PRELLWITZ[86]). Am ehesten wird noch das Fehlen bzw. Vorhandensein einer Grundkrankheit als Charakteristikum anerkannt (SYMMERS[102], HORTA[47]). Doch BRÜNING[11] meint, daß auch bei sogenannten primären Amyloidosen durch die Sektion noch häufig chronische Leiden wie Bronchiektasen, Pyelitiden, Lymphogranulomatose, Polyarthritis, Karzinome, multiples Myelom und andere aufgedeckt würden, und CHAMBERS, MEDD and SPENCER[18] halten eine Unterscheidung der beiden Formen für ganz überholt, da es sich nach ihrer Ansicht bei primärer und sekundärer Amyloidose um einen einheitlichen Krankheitsprozess handelt, der lediglich unter dem Einfluß von Erblichkeit, Alter und Infektionen Unterschiede in der Verteilung aufweist.

Trotz aller dieser Einwände ist im heutigen Schrifttum allgemein die Einteilung, die REIMANN, KOUCKY and EKLUND[89] nach klinisch-pathologischen Gesichtspunkten trafen, üblich:

1.) Primäre Amyloidose = Paramyloidose
keine Grundkrankheit, atypische Verteilung, oft knotenförmige Anhäufungen.

2.) Sekundäre Amyloidose
mit Grundkrankheit (mit Ausnahme von multiplem Myelom), vorwiegender Befall der typischen Organe Leber, Milz, Nieren und Nebennieren. Typische Färbbarkeit.

3.) Tumorförmige Amyloidose
charakteristisch sind solitäre oder multiple tumorartige Amyloidmassen.

4.) Amyloidose als Komplikation eines multiplen Myeloms.

Daneben sind noch die Klassifikation von KING[53], der nach rein pathologisch-anatomischen Prinzipien eine

typische Amyloidose (mit klassischer Verteilung) von einer atypischen Form (mit vorwiegendem Befall atypischer Organe) unterscheidet, wobei beide Formen mit und ohne Grundkrankheit vorkommen können, und die von SYMMERS[102] in Gebrauch. SYMMERS glaubt, daß es für praktisch-klinische Zwecke ausreicht, eine generalisierte primäre (ohne Grundkrankheit) von einer sekundären (mit Grundkrankheit) und einer lokalisierten Amyloidose abzutrennen.

Wir werden am Ende dieser Arbeit nochmals auf die Schwierigkeiten der Klassifikation zurückkommen und eine andere Einteilung, die MISSMAHL und GAFNI[76] aufgrund ihrer polarisationsoptischen Beobachtungen getroffen haben, zur Diskussion stellen.

Pathogenese, Beziehung zu multiplem Myelom und zu Hyperglobulinämie

Die Frage nach Herkunft und Bildung der amyloiden Substanz ist eines der meistdiskutierten und umstrittensten Probleme der Amyloidoseforschung.

Erst in jüngster Zeit stellte BATTAGLIA[4),5)] seine Forschungen zur Debatte, nach denen er eine intrazelluläre Bildung des Amyloids für möglich hält. Er glaubte, unter dem Elektronenmikroskop den Beginn der Ablagerungen in den Endothelzellen der Lebersinusoide erkennen zu können und sah an anderen Stellen eingerissene Zellmembranen, aus denen sich Amyloid in die Umgebung zu ergießen und dort zu Massen von unregelmäßiger Begrenzung zusammenzufließen schien. Durch Beimischung von Resten zu Grunde gegangener Zellen und von Kapillarinhalt werde das intrazelluläre "reine" zum extrazellulären "unreinen" Amyloid. So ließe sich auch die färberische Variabilität erklären.

Demgegenüber sind mit CAESAR[13),14)] die meisten Autoren der Ansicht, daß Amyloid extrazellulär gebildet wird und somit ein "zwischenzelliges Differenzierungsprodukt" darstellt. CAESAR[13)] konnte durch elektronenoptische Untersuchungen enge räumliche Beziehungen zwischen Amyloidsubstanz und Plasmazellen nachweisen und damit einen neuen Hinweis auf die von LÖSCHKE und LETTERER[61),62)] schon lange vertretene Ansicht erbringen, daß immunologische Vorgänge bei der Präzipitation von Amyloid eine wesentliche Rolle spielen. Heute wird ja allgemein anerkannt, daß den Plasmazellen eine entscheidende Bedeutung bei der Bildung von Antikörpern zukommt. Der direkte Nachweis von Antigen-Antikörperkomplexen im Amyloid mit fluoreszierendem antikomplementärem Serum (VOGT und KOCHEM[111)], LETTERER, CAESAR und VOGT[65)]) ist eine weitere Stütze für diese Anschauung. Dennoch, betont LETTERER[65)], soll aber "noch nicht gesagt sein, daß die Entstehungsbedingungen des Amyloids nur und allein auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion beruhen. Es spielen unseres Erachtens eine Reihe von anderen Faktoren, darunter auch gewebliche, eine mitbestimmende Rolle".

Daß immunologischen Mechanismen bei der Pathogenese der Amyloidose eine entscheidende Bedeutung zukommt, wird auch von anderen Forschern betont. So TERBRÜGGEN[104)]: "Die Amyloidose ist Folge der Resorption von Eiweißkörpern aus Leukocyten- und Gewebsabbau. Dieses Eiweiß wirkt als Antigen". Die Unterschiede im Verteilungsmuster der von ihm gefundenen beiden Formen der allgemeinen Amyloidose (Sagomilztyp bzw. Schinkenmilztyp) versucht er, auf zeitliche und mengenmäßige Faktoren der Antigenwirkung und Antikörperbildung zurückzuführen. So führe eine kürzere Dauer der Grundkrankheit mit massivem Leukocyten- und Gewebszerfall (meist exsudative Tuberkulose) zur perikapillären Amyloidose (Sagomilztyp), während eine länger bestehende Grunderkrankung (chronische Eiterung, Osteomyelitis, Bronchiektasen) eine mehr arteriell-

mesenchymale Lokalisation des Amyloids (Schinkenmilztyp) zur Folge habe.

Es muß betont werden, daß sich alle diese Untersuchungen auf sekundäres oder auf experimentell erzeugtes Amyloid, wie es durch subcutane Caseininjektionen hervorgerufen werden kann (LETTERER[61]), beziehen. Dabei ist die Entstehung von Antikörpern als Reaktion auf eine langdauernde chronische Infektion bzw. auf das eingespritzte artfremde Eiweiß durchaus plausibel. Um diese Vorstellungen auch auf die Paramyloidose übertragen zu können, die ja eben durch das Fehlen einer Grundkrankheit ausgezeichnet ist, wurde die Hypothese von der primären Amyloidose als einem Autoimmunisierungsprozess konzipiert (HÜSSELMANN[48]). Die enge Beziehung der Amyloidablagerungen zum Myokard, zu quergestreifter und glatter Muskulatur lege es nahe, daran zu denken, daß die Muskulatur selbst in diesen Fällen als Antigen wirke, gegen das der Körper Autoantikörper bilde. An schlüssigen Beweisen für diese Hypothese fehlt es noch.

Die Tatsache, daß bei der Paramyloidose bevorzugt Muskel- , Binde- und Fettgewebe, also Gewebe mit angeblich besonders trägem Eiweißstoffwechsel, betroffen sind, veranlasste STRAUSS[101] zu der Vermutung, daß für die Entstehung der primären Amyloidose vielleicht ein verminderter Abbau, bei der klassischen Amyloidose dagegen ein vermehrter Aufbau von Eiweiß entscheidend ist. Damit soll übereinstimmen, daß bei typischer Amyloidose Narbengewebe weitgehend verschont, bei Paramyloidose dagegen bevorzugt betroffen sind.

Ganz allgemein werden heute die Ursachen der Amyloidentstehung in einer lokalen oder allgemeinen Eiweißstoffwechselstörung gesehen. Als Muttersubstanz des Amyloids betrachtet LETTERER[61] das Globulin, als primäre Grundlage der Amyloidose eine Hyperglobulinose, die bei der klassischen Form als Folge der bekannten Grundkrankheiten, bei der Paramyloidose aus bisher noch nicht eindeutig geklärten Ursachen auftritt.

HÜSSELMANN[48] sieht als "Grunderkrankung" der Paramyloidose das Alter an, das zu einer Dysproteinämie und zu Dysproteinose des Gewebes führe. Dies bedeute schlechtere Hydratation, Verlust der Schutzkolloide und Stabilitätsminderung der kolloidgelösten Substanzen und führe so schließlich unter Mitwirkung von Antigen-Antikörper-Reaktionen zur Präzipitation des Eiweißkörpers. Dem steht gegenüber, daß die primäre Amyloidose zwar meist erst in höherem Lebensalter auftritt, daß aber auch durchaus Fälle bekannt sind, in denen jüngere Individuen betroffen wurden. So wurde zum Beispiel von der Erkrankung eines 9 jährigen Bantukindes berichtet (GOLDBERG[40]).

Als Ursache der Dysproteinose wird oft eine Myelomatose angenommen. Das Zusammentreffen von Myelom und Amyloidose wurde schon 1872 von ADAMS und DOWSE[1] beschrieben. Seither sind viele Mitteilungen über das gemeinsame Vorkommen dieser beiden Krankheiten gemacht worden (MAGNUS-LEVY[67], APITZ[3]). Ablagerungen von Paramyloid inmitten eines Plasmocytoms wurden gesehen (APITZ[3]). Paramyloidose soll sich in "einigen Prozent der Plasmocytomfälle" (APITZ[3]), nach KRÜCKE[57] in bis zu 25 Prozent aller Fälle, entwickeln.

Die auf der Grundlage eines Plasmocytoms entstehende Amyloidablagerung wird manchmal als eine Sonderform der Amyloidose angesehen (REIMANN, KOUCKY und EKLUND[89]), meist aber, da die Amyloidablagerungen bei Myelom und das "primäre Amyloid" histologisch und färberisch identisch sind, die gleiche Lokalisation und das gleiche klinische Bild zeigen (KYLE and BAYRD[59]), mit zur Paramyloidose gerechnet (SYMMERS[102], KING[53]), ja, es wurde sogar schon betont, daß sich eine Paramyloidose nur auf der Grundlage eines Myeloms entwickeln könne, daß "wuchernde Plasmazellen eine unerläßliche Voraussetzung zur Paramyloidbildung" seien (APITZ[3]).

Obwohl KYLE and BAYRD[59] bei einer Zusammenstellung der Amyloidosefälle aus der Mayo-Klinik von

1935-1959 (81 primäre, 30 sekundäre, 72 lokalisierte Amyloidosen) in 75 der insgesamt 81 Fälle primärer generalisierter Amyloidose histologisch deutliche Plasmazellvermehrung, davon in 23 Fällen ein ausgesprochenes Plasmocytom, fanden, wird ein Zusammenhang in der strengen Form, wie ihn APITZ forderte, heute meist abgelehnt. So fand CORNELIUS[23] bei in der Literatur mitgeteilten 40 Fällen nur viermal Hinweise für ein Plasmocytom, und kommt auch auf Grund eigener Untersuchungen zu dem Schluß, daß bei weitem nicht jeder Fall von Paramyloidose Ausdruck eines Plasmocytoms sein muß.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß in den Fällen von Myelom, in denen sich eine Paramyloidose entwickelt, die normalerweise bei dieser Krankheit vorhandene Hyperglobulinämie nicht gesehen wird, ja daß die Hyperglobulinämie in dem Maße zurückgeht, in dem sich die Paramyloidose ausbildet (EISEN[30]). Hier ergeben sich gewisse Parallelen zu der Anschauung, die LETTERER[64] 1949 entwickelte, nämlich daß Amyloid dann entsteht, wenn die Fähigkeit des Körpers, Antikörper zu bilden, schlecht ist oder schlecht zu werden beginnt, während sich die Reaktion mit dem Antigen bei guter Antikörperbildung humoral abspielt.

Als eine andere Krankheit, die zur Paramyloidose führen kann, wurde in neuerer Zeit die Makroglobulinämia Waldenström erkannt (KRÜCKE[57], (17)).

Die meisten der veröffentlichten Paramyloidosefälle sind aber nach wie vor durch das Fehlen einer Grunderkrankung charakterisiert. Wodurch hier die Dysproteinämie ausgelöst wird, ob durch autoimmunologische Vorgänge, durch das Alter oder durch andere Faktoren, bleibt umstritten.

Schließlich sei noch auf die Anschauung BATTAGLIAs[4] hingewiesen, der die Ursache der Amyloidentstehung in einer enzymatischen Störung sieht, die

1.) durch Überbelastung der Zellen bei übermäßigem Proteinangebot (= dysproteinämische

Amyloidose)

2.) durch Unfähigkeit der Zellen, bestimmte Eiweißstoffe zu verarbeiten (= paraproteinämische Amyloidose)

3.) primär konstitutionell und erblich bzw. toxisch (= enzymopathische Amyloidose)

bedingt sein kann.

Mit dieser 3. Form ist ein Problem angeschnitten, das zur Zeit immer mehr in den Blickpunkt der Forschung tritt, nämlich das Problem der sogenannten genetischen Amyloidosen. Es wird heute nicht mehr angezweifelt, daß zumindest in einem Teil der Amyloidosefälle genetische Faktoren eine Rolle spielen. Auf diese besonderen Formen werden wir in einem späteren Kapitel noch ausführlicher eingehen.

A m y l o i d s t r u k t u r

Die Anschauung, daß es sich beim Amyloid um eine amorphe und homogene Substanz handelt, wurde durch neuere elektronenoptische und polarisationsmikroskopische Untersuchungen endgültig widerlegt. Die Strukturlosigkeit wird lichtoptisch nur vorgetäuscht. Bei allen Arten von Amyloid (typischem, experimentell erzeugtem und Paramyloid) konnte Doppelbrechung und damit ein gerichteter, micellarer Bau nachgewiesen werden (MISSMAHL und HARTWIG[70]). Ursache der Doppelbrechung sind im Amyloid liegende, maskierte Fasern, an welche Amyloidfibrillen gerichtet angelagert sind (siehe auch S. 20).

Entsprechend zeigt sich im elektronenoptischen Bild bei Amyloid jeglichen Ursprungs eine deutliche feinfibrilläre Struktur (COHEN and CALKINS[21], CAESAR[13]). Die Fibrillen sind durchschnittlich etwa 3600 Å (460-9650 Å, LETTERER, CAESAR und VOGT[65]) lang

und 100 Å (CAESAR[13]) bzw. 70-110 Å (BATTAGLIA[5]) dick. Eine periodische Zeichnung ließ sich nicht eindeutig nachweisen (LETTERER et al.[65]), dagegen wurde Bildung von Bündeln und Netzen mit Auftreibungen an den Kreuzungsstellen beschrieben (BATTAGLIA[5]). Eine Veränderung der in den Faserfilz eingeschlossenen Bindegewebsfasern, insbesondere eine auffallende Vermehrung oder Verminderung der betroffenen reticulären oder kollagenen Fasern im Verlauf der Amyloidablagerung konnte bisher im elektronenoptischen Bild nicht wahrgenommen werden. Die Möglichkeit, daß die fibrilläre Struktur des Amyloids durch Aufknäuelung und Aufsplitterung präexistenter Bindegewebsfasern zustandekommt, wird demnach für unwahrscheinlich gehalten (CAESAR[13]). Im Gegensatz dazu konnten MISSMAHL und HARTWIG[69] durch polarisationsoptische Untersuchungen im Beginn der experimentell erzeugten Amyloidose noch vor dem Auftreten der eigentlichen Ablagerungen deutliche Veränderungen an den später ergriffenen Faserstrukturen zeigen (siehe auch S. 20).

Chemie und färberische Eigenschaften

Die ersten qualitativen Untersuchungen der Amyloidsubstanz gehen auf VIRCHOW[107] zurück, der eine positive Xanthoproteinreaktion fand und damit Tyrosin nachwies, dies allerdings auf die Zwischenflüssigkeit bezog, da er das eigentliche Amyloid für stickstoffrei hielt.

Neuere Untersuchungen haben übereinstimmend gezeigt, daß es sich beim Amyloid um einen hydrophilen Protein-Kohlenhydratkomplex mit geringer Lipideinlagerung handelt, dessen Zusammensetzung bei den einzelnen Krankheitsfällen in gewissen Grenzen variiert. Nach LETTERER[63] gibt es "einen amyloiden Eiweißkörper im

Sinne einer chemischen Spezifität desselben" nicht. Es handle sich um einen Teil der Plasmaproteine, ob aber um ein Paraprotein im Sinne einer abwegigen Bildung von Plasmaeiweiß, sei noch nicht entschieden. Jedenfalls findet man im Beginn der experimentellen Amyloidose immer eine Störung der Eukolloidität des Blutplasmas, nachweisbar an Veränderungen des Weltmann-Bandes, und die Bildung von neuem Plasmaeiweiß, vor allem eine Erhöhung der β- und γ-Globuline (LETTERER[63]), manchmal auch der α_2-Globuline (CALKINS und COHEN[15]). Ebenso fallen klinisch bei primärer und sekundärer Amyloidose meist deutliche, wenn auch unspezifische Serumeiweißveränderungen auf. Für den partiellen Einbau plasmatischer Eiweißkörper in die Proteinfraktion des Amyloid sprechen auch histochemische Untersuchungen (GÖSSNER[42]). Hierbei konnte außerdem nach dem unterschiedlichen Ausfall der Proteintests eine uneinheitliche Zusammensetzung des Amyloideiweißes, abhängig von Entstehungsbedingungen und Lokalisation, wahrscheinlich gemacht werden.

HÜSSELMANN[48] fand auf Grund von Verdauungsversuchen mit Pepsin, Trypsin und Testishyaluronidase Unterschiede in der Aminosäurenzusammensetzung zwischen primärem und sekundärem Amyloid. Bei einer genaueren quantitativen chemischen Analyse von atypischem Amyloid (Leberamyloid von einer generalisierten primären Amyloidose) durch PERNIS, SCHNEIDER und WUNDERLY[82] erwies sich das untersuchte Material in qualitativer und quantitativer Hinsicht als ein vollwertiger, an sämtlichen Aminosäuren kompletter Eiweißkörper, der gewisse Ähnlichkeiten mit Serumproteinen, vor allem mit β-Globulin, zeigt, sich aber deutlich vom Bindegewebsprotein unterscheidet, und zwar im Gehalt an fast allen Aminosäuren; insbesondere enthält das Kollagen sehr viel mehr Glycin, Prolin und Oxyprolin, dagegen weniger Phenylalanin, Tyrosin, Valin, Serin, Threonin, Leucin und schwefelhaltige Aminosäuren.

Daß ein deutlicher Unterschied zwischen Amyloid und Kollagen besteht, wird auch von anderer Seite betont (GÖSSNER[42], CALKINS et al.[16]).

Der Anteil an Kohlenhydraten ist bei Amyloid verschiedenster Herkunft immer beträchtlich, wobei vor allem Glucosamin, Galaktose, Mannose und Fucose gefunden werden. Es handelt sich bei dieser Komponente aber höchstwahrscheinlich nicht um ein saures Mucopolysaccharid (CALKINS et al.[16]). Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß sich bei Patienten mit Amyloidose (mit Ausnahme der genetischen Amyloidosen) immer eine auffällige Erhöhung des Serumhexosaminspiegels, meist über 120 mg%, findet(CALKINS and COHEN[15]).

Lipide sollen nur in geringer Konzentration eingelagert sein, immerhin fand LETTERER[61] einen von 2-5 % wechselnden Cholesteringehalt.

Da das Amyloid in den einzelnen Krankheitsfällen kein einheitliches Produkt ist, ist es verständlich, daß die histologischen Farbreaktionen unterschiedlich ausfallen. Das gilt in besonderem Maße für das Paramyloid, für das eine atypische Anfärbbarkeit ja als besonders charakteristisch angesehen wird (LUBARSCH[66]). Dennoch werden zur Färbung des primären Amyloid im allgemeinen die gleichen Farbstoffe wie für das klassische Amyloid verwendet: Kongorot, Jodschwefelsäure, Methylviolett, Kresylviolett, van Gieson-Färbung.

Die histologische Darstellung amyloider Niederschläge mit Kongorot wurde 1922 von BENNHOLD[10] beschrieben. Diese Reaktion ist praktisch an allen amyloiden Ablagerungen positiv, da sie an dem immer vorhandenen pepsinresistenten Eiweißgrundkörper des Amyloids angreift, während für die Jod- und die Jodschwefelsäurereaktion wahrscheinlich andere, abdaubare prosthetische Gruppen, die nicht regelmäßig vorhanden sind und die an die die Kongorotreaktion gebende Substanz nur adsorbiert werden, verantwortlich sind (MISSMAHL[69], LETTERER[63]). Die Metachromasie mit Methyl-

und Kresylviolett geht nach SCHMITZ-MOORMANN[98] auf ein neuraminsäurehaltiges Mucoproteid zurück, da sie nach Extraktion dieses Stoffes verschwindet.

Für eine der sichersten und besten Färbungen, insbesondere auch für das Paramyloid, gilt die van Gieson-Färbung, die, wie die Kongorotreaktion, eine sichere Unterscheidung von hyalinentartetem Bindegewebe und Amyloid gestattet (SYMMERS[102]).

Kleinste, im Hellfeld nicht mehr sichtbare Amyloidherde lassen sich beim Betrachten kongorot- oder methylenblaugefärbter Präparate unter dem Polarisationsmikroskop zwischen gekreuzten Polars noch gut darstellen. Diese Methode ist völlig spezifisch (MISSMAHL[74),77]).

Polarisationsoptische Untersuchungen; Beziehungen zwischen Amyloid und Bindegewebsfasern

Doppelbrechung im Amyloid wurde erstmals 1927 von DIVRY[26] beschrieben. Er sah sie bei Untersuchungen der Plaques séniles im Gehirn und beobachtete auch schon die Zunahme der Anisotropie und das Auftreten einer anomalen grünen Polarisationsfarbe nach Anfärbung der Präparate mit Kongorot. Ebenso wie ROMHANY[94], der später dieselben Beobachtungen machte, glaubte er, aus der Doppelbrechung auf eine kristalloide Struktur der im Gehirn abgelagerten Amyloidsubstanz schließen zu dürfen. Auch HORTA[47] fand bei den von ihm untersuchten portugiesischen genetischen Amyloidosefällen im Gehirn zahlreiche doppelbrechende "Kristallanhäufungen".

In eingehenden Untersuchungen von Amyloidsubstanz verschiedensten Ursprungs sahen MISSMAHL und HARTWIG[70] und MISSMAHL[71,72] die Doppelbrechung bei

Färbung mit Kongorot immer in einer völlig spezifischen grünen, bei Färbung mit polychromen Methylenblau in einer ebenso spezifischen roten Polarisationsfarbe auftreten. Dabei ergab sich, daß die Anisotropie nicht der Amyloidsubstanz selbst zukommt, sondern daß sie mit eingelagerten Fasern zusammenhängt. Das war schon daran zu sehen, daß die Ablagerungen bei Betrachtung zwischen gekreuzten Polars nicht in toto grün aufleuchten, sondern daß die Anisotropie in mehr oder weniger dichtgelagerten faserigen Strukturen das Amyloid durchzieht. Auch ließ sich bei experimentell erzeugter Amyloidose schon vor dem Auftreten der amyloiden Niederschläge an den später betroffenen reticulären Fasern eine deutliche Zunahme der Doppelbrechung erkennen. Dieser Erscheinung liegt ein Schwund von Lipoiden und eine nachfolgende gerichtete Einlagerung von Eiweiß in die Fasern zugrunde. Allerdings tritt in diesem Stadium bei Kongorotfärbung noch keine anomale Polarisationsfarbe auf. Diese erscheint erst dann, wenn sich Amyloid an den Fasern niedergeschlagen hat und damit die Möglichkeit einer gerichteten Einlagerung des Farbstoffes gegeben ist, auf der sowohl die Zunahme der Doppelbrechung als auch das Auftreten der grünen Polarisationsfarbe beruht (MISSMAHL[72]). Daraus ergibt sich, daß bei der polarisationsoptischen Betrachtung kongorotgefärbter Präparate elektiv nur amyloidhaltige Strukturen erfaßt werden. Denn nichtamyloidhaltiges Bindegewebe, das im Hellfeld evtl. rot erscheinen kann, leuchtet zwischen gekreuzten Polars niemals grün, sondern in der gewohnten Weise weiß auf. Der Farbstoff ist hier ja nicht gerichtet eingelagert.

Mit fortschreitender Amyloidose werden die Fasern immer mehr von Eiweißniederschlägen umgeben. Sie erscheinen dann als im Amyloid liegende Strukturen und können schließlich teilweise oder ganz untergehen. Eine weitere Stütze für die Annahme, daß es sich bei den polarisationsoptisch im Amyloid sichtbaren paral-

lelen Strukturen um präexistente Bindegewebsfasern handelt, ist die Tatsache, daß sie sich mit in van Gieson-Präparaten rot angefärbten Stellen als identisch erwiesen. Weiterhin ließ sich feststellen, daß bei Behandlung der Schnitte mit Phenolkörpern und nach Gerbung mit Sumachextrakt eine Umkehr der Doppelbrechung eintritt, eine Erscheinung, die bisher nur bei kollagenen Fasern gefunden wurde. Daraus ist zu schließen, daß evtl. eine Kollagenisierung der reticulären Fasern während der Amyloidanlagerung erfolgt. Damit stimmt auch überein, daß es vor dem Beginn der Eiweißablagerungen zu einem Lipoidschwund aus den Fasern kommt, während normalerweise gerichtet eingelagertes Lipoid für reticuläre Fasern charakteristisch ist und sein Nachweis zur Unterscheidung reticulärer von kollagenen Fasern herangezogen werden kann (MISSMAHL[73]).

Während bei den typischen und den experimentell erzeugten Amyloidosen die ersten Veränderungen immer an reticulären Fasern gefunden wurden, ließ sich der Beginn der Ablagerungen bei der primären oder atypischen Amyloidose regelmäßig an kollagenen Fasern im perivasalen Bindegewebe größerer Gefäße, in Bindegewebskapseln und interstitiellem Gewebe der Organe nachweisen.

Außerdem fand sich bei anderen Untersuchungen in Gliafasern im Bereich des Nervensystems eingelagertes Amyloid.

Aus diesen Befunden ergaben sich neue Einteilungsprinzipien für die verschiedenen Amyloidoseformen. Danach wird nicht die Lokalisation in bestimmten Organen und Geweben, sondern der polarisationsoptisch nachweisbare Beginn der Erkrankung an verschiedenen Fasersystemen als Kriterium herangezogen. So lassen sich

1.) Amyloidosen mit Beginn an reticulären Fasern (= perireticuläre Amyloidose) von

2.) Amyloidosen mit Beginn an kollagenen Fasern (= perikollagene Amyloidose) und

3.) Amyloidosen mit Beginn an Gliafasern

unterscheiden (MISSMAHL[75]).

Besondere Paramyloidoseformen

A. Sogenannte tumorförmige Amyloidose

Neben den Fällen von generalisierter primärer Amyloidose, auf deren genauere pathologische Anatomie wir später zurückkommen werden, wird häufig isolierter, knotenförmiger oder diffuser Befall eines Organs oder Organsystems, vor allem im Bereich des Atemapparats oder des Urogenitaltraktes, beschrieben. Diese Fälle werden meist als sogenannte tumorförmige Amyloidose angesprochen. Manche Autoren jedoch sehen hierin das Anfangsstadium einer generalisierten Paramyloidose (SYMMERS[102]). Sie betonen, daß bei genauerer histologischer Untersuchung fast immer auch in anderen Organen, vor allem in Gefäßen, geringgradige Amyloidablagerungen gefunden werden können.

Im folgenden soll ein kurzer Überblick über die am häufigsten beschriebenen Fälle solcher lokalisierter Paramyloidose gegeben werden, um ein Bild von der Mannigfaltigkeit der klinischen und pathologischen Manifestationen der Paramyloidose zu vermitteln.

Atemwege: Isolierte Amyloidose der Trachea und Bronchien, tumorförmig auf einzelne Knoten beschränkt oder sich diffus über die ganze Tracheal- und Bronchialschleimhaut erstreckend (DOOD and MANN[28], PROWSE[87]), macht sich klinisch meist durch Atemnot, Rechtsinsuffizienz des Herzens und eventuell durch blutiges Sputum bemerkbar.

Oft zeigt aber die Obduktion, bei der auch noch

an anderen Stellen amyloide Ablagerungen aufgedeckt werden, daß eine lokalisierte Amyloidose der Atemwege nur auf Grund der im Vordergrund stehenden klinischen Symptome angenommen wurde (RISTOW[90]).

Lunge: Über isolierten Lungenbefall wird relativ häufig berichtet, wobei wiederum entweder mehr diffuser Befall, der sich über das gesamte Gefäßgebiet der Lunge erstreckt (TENNSTEDT[103]) oder aber Ablagerungen in Form multipler, gut abgegrenzter, oft sehr harter Knoten, die auch röntgenologisch festgestellt werden können, gesehen wird (WEISS[112], KÜHL[58]). Histologisch sieht man, daß diese Knoten häufig konzentrisch um Gefäße, die selbst befallen sind, angeordnet sind, daß sie eine unregelmäßige Schollen- und Balkenstruktur aufweisen, wobei im Zentrum solcher Schollen oft Bluträume mit erhaltenem, nicht ergriffenem Endothel zu finden sind, und daß sie von elastischen und kollagenen Fasern durchzogen werden (KÜHL[58]).

Magen: Ausschließlicher Befall des Magens ist sehr selten, wurde aber schon beschrieben (INTRIERE and BROWN[49]), dagegen scheint eine sich weitgehend auf den ganzen Verdauungskanal beschränkende Amyloidose häufiger vorzukommen (GOLDEN[41]).

Ebenso finden sich Mitteilungen über tumorförmige Ablagerungen in Ureter, die ein Steinleiden vortäuschen können (KONRATH und MÖBIUS[56]), und Blase (BEAMES[6]), ohne daß irgendwelche Hinweise für den Befall anderer Organe gefunden werden konnten.

Haut: Obwohl man Hautveränderungen häufig bei generalisierter Paramyloidose sieht, ist ein isolierter Befall der Haut ziemlich selten (RUSZCAK und WOZNIAK[96]); weitgehend auf Haut und Muskulatur beschränkte Ablagerungen kommen aber häufiger vor, wobei neben der seltsamen pseudomyotonischen Starre der Muskulatur die Sklerodermie im Vordergrund der klinischen Erscheinungen steht (GOTTRON[43,44]).

B. Die sogenannte senile Amyloidose des Herzens

Befall des Herzens findet sich sowohl bei primärer als auch bei sekundärer Amyloidose. Während aber bei der sekundären Form nur vereinzelte Ablagerungen in Gefäßwänden gesehen werden (GAUSS[37]) und die klinischen Erscheinungen von Seiten des Herzens im allgemeinen völlig unauffällig sind, stehen die amyloiden Ablagerungen im Herzen bei den meisten Fällen generalisierter primärer Amyloidose in klinischer wie in pathologisch-anatomischer Hinsicht stark im Vordergrund. So findet sich fast immer eine starke Vergrösserung des Herzens (bis über 1000 g, ELIOT et al.[31]) und eine deutliche klinische Symptomatologie mit dem Bilde einer schweren Herzerkrankung. COELHO und PIMENTEL[19,20] konnten bei den in Portugal ziemlich häufigen Paramyloidosefällen zwei Typen unterscheiden. Neben der neuropathischen Form, die familiär auftritt und bei der die Affinität der amyloiden Ablagerungen zum peripheren Nervensystem charakteristisch ist, stellten sie die cardiopathische Form, die mit einer schweren Herzinsuffizienz einhergeht, besonders heraus.

In der Literatur finden sich außer diesen Fällen schwerer Herzbeteiligung im Rahmen einer generalisierten Paramyloidose immer wieder Arbeiten über lokalisiertes Herzamyloid, das bevorzugt im Alter vorkommt und nach SOYKA[99]) als "seniles Amyloid" bezeichnet wird. Amyloide Ablagerungen im Myokard bei älteren Menschen sollen wesentlich häufiger sein, als bisher angenommen wurde (LEE and KAUFMANN[60]); da es sich meist um geringfügige Ablagerungen handelt, die fast keine Beschwerden machen, sind diese Veränderungen oft klinisch nicht fassbar (BUERGER und BRAUNSTEIN[12]). Nach HÜSSELMANN[48]) weisen etwa 15% aller Männer und 10% aller Frauen über 70 Jahre einen positiven Herzamyloidbefund auf.

Darüber, ob diese Altersamyloidose vom cardio-

vasculären Typ in klinischer wie pathologisch-anatomischer Hinsicht ein scharf abgegrenztes und wohl zu definierendes Krankheitsbild ist, oder ob es sich nur um eine Spielart der Paramyloidose handelt, die im Senium auftritt und bei der die cardiale Beteiligung überwiegt, herrscht keine Übereinstimmung. Während BUERGER und BRAUNSTEIN[12)] nur selten andere Organe ergriffen sahen, sind die meisten anderen Autoren der Ansicht, daß auch in Geweben außerhalb des Herzens noch Amyloidablagerungen zu finden seien (LEE and KAUFMANN[60)], COELHO und PIMENTEL[19,20)]).

PRELLWITZ[86)] fand in einer Zusammenstellung von 50 Fällen aus der Literatur

5 mal isolierte Herzamyloidose ohne Beteiligung anderer Organe,

13 mal Herzamyloidose mit gleichzeitigem Befall der Gefäße verschiedener Organe und nur geringem Befall der Organe selbst,

17 mal Herzamyloidose mit gleichzeitigem Befall atypischer Organe (Zunge, Kehlkopf, quergestreifte und glatte Muskulatur, Uterus, Fettgewebe, Sehnenscheiden, Gelenkknorpel, Peritoneum, Lungenparenchym, Nervengewebe u. a.),

15 mal Herzamyloidose mit gleichzeitigem Befall der typischen, parenchymatösen Organe. Diese Form sei aber wahrscheinlich so häufig, daß nicht alle Fälle veröffentlicht würden.

Insgesamt findet sich also meist eine deutliche Beteiligung anderer Organe, und bei den wenigen Fällen, bei denen tatsächlich in keinem anderen Gewebe amyloide Ablagerungen nachgewiesen werden konnten, handelt es sich höchstwahrscheinlich doch um Anfangsstadien oder abortive Formen einer generalisierten Paramyloidose (SYMMERS[102)]).

Familiäres Vorkommen (genetische Amyloidoseformen)

Daß Amyloidose manchmal familiär gehäuft auftritt, wurde schon 1932 von OSTERTAG[80] bemerkt.

In neuerer Zeit finden sich vor allem Mitteilungen aus den Mittelmeerländern, in denen diese genetischen Amyloidoseformen offensichtlich viel häufiger sind. Aus Portugal liegen bis jetzt Beschreibungen von über 100 derartigen Fällen vor, die sich alle durch besondere Beteiligung des peripheren Nervensystems auszeichnen und deshalb als neuropathischer Typ (ANDRADE[2]) dem in Portugal ebenfalls verbreiteten, aber nicht familiär gehäuft auftretenden, cardiopathischen Typ (COELHO und PIMENTEL[19,20]) entgegengestellt werden.

ANDRADE[2] berichtete 1952 klinisch von insgesamt 74 Fällen dieses neuropathischen Typs der Paramyloidose, der bei der Fischerbevölkerung eines bestimmten portugiesischen Dorfes gehäuft vorkommt und dort wegen der dabei auftretenden Muskelatrophien der unteren Extremität schon lange als "Mal dos pèsinhos" (= Füßchenkrankheit) bekannt ist. Die Erkrankung beginnt mit 20 bis 30 Jahren und nimmt einen langsam progredienten Verlauf, immer mit letalem Ausgang. Die hervorstechendsten Symptome sind: Neurologische Schäden durch Amyloidablagerungen in peripheren Nerven oder Verschluß der Vasa nervorum, vor allem an den unteren Extremitäten (Sensibilitätsstörungen, Paresen, Muskelatrophie, trophische Störungen, oft Malum perforans pedis, Areflexie), Störungen im Bereich des Verdauungskanals (meist Diarrhoe), bei Männern Impotenz. Eine ausführliche Schilderung der anatomischen Befunde dieser Fälle findet sich bei HORTA[47].

Eine ganz ähnliche, ebenfalls erbliche Form ist die von DENNY-BROWN[25] beschriebene "radikulär-senso-

rische Neuropathie", die durch Ablagerungen in Spinalganglien charakterisiert ist und die immer mit einem Malum perforans pedis einhergeht.

Weitere Beobachtungen über familiäres Auftreten stammen von KANTARJIAN und DE JONG[52], die von der Erkrankung zweier Schwestern und deren Vater berichteten.

Durch systematische Familienuntersuchungen konnten RUKAVINA, BLOCK and CURTIS[95] eine dominante Vererbung der Krankheit wahrscheinlich machen. Sie fanden bei einer 36 Probanden umfassenden Sippe, bei der in einem Fall autoptisch und dreimal bioptisch eine Paramyloidose gesichert war, in 29 Fällen neben verdächtigen klinischen Erscheinungen charakteristische Veränderungen der Serumproteine. Weitere ähnliche Untersuchungen desselben Arbeitskreises (JACKSON et al.[50]) unterstützten die Annahme eines dominanten Erbganges.

HELLER et al.[46] fanden als Ursache der renalen Komplikation beim "Familial Mediterranean Fever" (= FMF), einer Krankheit, die in Israel häufig vorkommt und die durch kurze Fieberattacken, meist begleitet von Peritonitis, Pleuritis und Arthritis, charakterisiert ist, immer eine Amyloidose; allerdings läßt sich diese nach Organverteilung und infolge des Fehlens einer der üblichen Grundkrankheiten nicht in die bisher bekannten Kategorien einordnen. Sie wird daher als Sonderform, als "Amyloidose des FMF" herausgestellt. Ein Kausalzusammenhang zwischen den Fieberattacken und dem Auftreten der Amyloidose besteht nicht, insbesondere findet sich keine Beziehung zwischen Dauer und Schwere des FMF und der Manifestation einer Amyloidose. Da aber sowohl bei FMF als bei der dabei auftretenden Amyloidose genetische Momente eine Rolle spielen, werden beide Erkrankungen als voneinander unabhängige Erscheinungsformen desselben genbedingten biochemischen Defektes angesehen.

In jüngster Zeit berichteten MUCKLE and WELLS[79] über ein neues, wahrscheinlich dominant vererbliches

Syndrom. Es ist gekennzeichnet durch die Kombination von häufigen, vorübergehenden Urtikariaattacken mit Taubheit und, allerdings nicht in allen Fällen, mit einer Nephropathie, die sich auf Amyloidbefall der Nieren zurückführen läßt. Dabei findet sich außer in den Nieren auch noch in Milz, Nebennieren und in Gefäßwänden vieler anderer Körperorgane Amyloid, eine Verteilung, die ganz ähnlich wie jene der beim FMF vorkommenden Amyloidose ist. Sie wird als besonders typisch für das Syndrom angesehen.

Während sich, wie schon erwähnt, bei den von COELHO und PIMENTEL[19,20] beschriebenen portugiesischen Fällen cardiopathischer Amyloidose keine sicheren Hinweise für genetisch bedingte Stoffwechselanomalien als Ursache ergaben, fanden FREDERIKSEN et al.[34] in einer Familie deutlich gehäuftes Auftreten einer ganz ähnlichen Form der Paramyloidose, die sich ebenfalls durch ausgeprägte Herzbeteiligung mit charakteristischen EKG-Veränderungen (vor allem Niedervoltage) auszeichnet. Bei einer genauen Untersuchung vieler Familienmitglieder ergaben sich außerdem spezifische Serumproteinabweichungen. Auch die cardiopathische Paramyloidose scheint demnach familiär gehäuft vorzukommen.

Zur Diagnostik und Klinik der Paramyloidose

Die erste brauchbare Methode zur Diagnose einer Amyloidose intra vitam war die von BENNHOLD[8,9] 1922 eingeführte und seither weit verbreitete Kongorotprobe. Sie beruht auf dem spezifischen Bindungsvermögen der Amyloidsubstanz dem Kongorot gegenüber. Da ein negativer Ausfall dieses Tests aber mit Sicherheit nur gegen ausgedehntes Leberamyloid spricht

(BENNHOLD[9]), ist er zur Diagnose der Paramyloidose nicht geeignet. Als einzig sichere Methode hat sich hierfür die Exzision von häufig befallenem Gewebe erwiesen. Dabei werden die verschiedensten Verfahren empfohlen, von der Hautbiopsie (COELHO und PIMENTEL[19]) über die Biopsie parenchymatöser Organe (Leber, Niere oder Lymphknoten), die Entnahme von Dünndarmschleimhaut durch eine Duodenalsonde (GREEN et al.[45]) bis zur, allerdings sehr schmerzhaften, Gingivabiopsie (TRIEGER, COHEN and CALKINS[105]). Als eine der einfachsten und sichersten Methoden hat sich die Rektumbiopsie bewährt (GAFNI und SOHAR[35], MISSMAHL[77]). Bei Betrachtung der kongorotgefärbten Präparate unter dem Polarisationsmikroskop erlaubt sie gleichzeitig eine Differenzierung zwischen klassischer Amyloidose und Paramyloidose (MISSMAHL[78]).

Das klinische Bild, unter dem die Paramyloidose auftreten kann, ist sehr mannigfaltig. Je nachdem, welche Organe am stärksten befallen sind, zeigen sich die verschiedensten klinischen Erscheinungen. Die Form, die PICK[85] 1931 als den "Typus atypischer Amyloidose" herausstellte und die durch eine Makroglossia amyloides diffusa, verbunden mit pseudomyotonischer Starre der Muskulatur und pseudosklerodermischer Verhärtung der amyloiden Haut charakterisiert ist, ist jedenfalls ziemlich selten. Überhaupt ist eine ausgeprägte Makroglossie zwar häufig, aber durchaus nicht immer vorhanden; ihre Bedeutung als Leitsymptom der Paramyloidose wurde früher sicher überschätzt (GERSTEL[38], PICK[85]). DAHLIN[24] fand sie zum Beispiel klinisch in keinem, autoptisch nur angedeutet in einem der von ihm sorgfältig untersuchten 6 Fälle.

Am auffälligsten sind meist Erscheinungen von Seiten des Herzens, nach EISEN[30] stehen sie in 54% aller Fälle im Vordergrund. Dabei findet sich neben der perkutorisch und röntgenologisch faßbaren Herzvergrößerung im EKG ein Kurvenverlauf, wie er für die Pericarditis constrictiva typisch ist: flaches R und S,

dicht an der isoelektrischen Linie liegendes T (COELHO und PIMENTEL[19,20], FINDLEY and ADAMS[32]).

In den meisten Fällen erfolgt der Exitus auch an einer chronisch fortschreitenden Herzinsuffizienz, die therapeutisch fast nicht zu beeinflussen ist.

Daneben bestehen oft noch neurologische Störungen (FRANKE und ZIMMERMANN[33], CHAMBERS et al.[18], ANDRADE[2]), Symptome von Seiten des Verdauungskanals wie Diarrhoe, Hämatemesis (DAHLIN[24]), der Lungen (Atemnot, Hämoptoe) und der Nieren (nephrotisches Syndrom, SCHNECKLOTH and PAGE[97]). Sehr häufig finden sich eine chronische Hypotonie (STRAUSS[101]) und ausgeprägte Oedeme.

Ein weiteres, nicht allzu seltenes Symptom ist eine auffällige Blutungsneigung mit diffuser Purpura in der Augengegend, am Hals, Thorax und an den Extremitäten, mit Intestinal- und Urogenitalblutungen. Dabei soll das Auftreten einer Hautblutung auf Druck oder kleinstes Trauma besonders typisch sein (RONA[93]). Diese Erscheinung war neben der Herzinsuffizienz auch bei dem von uns mitgeteilten Fall besonders auffällig.

Die Blutungsneigung wird meist als Folge der Schädigung der Gefäßwände durch den Amyloidbefall aufgefaßt (RONA[93], STRAUSS[101], DAHLIN[24]). Eine andere Möglichkeit wird von PUDLAK et al.[88] zur Diskussion gestellt. Sie fanden in genauen gerinnungsphysiologischen Studien bei einem Patienten mit primärer Amyloidose eine Hypofibrinogenämie, eine leicht gesteigerte Fibrinolyse und eine Verminderung der Faktoren V und VII und des Prothrombins, und glauben, daß evtl. eine Komplexbildung der Kohlenhydratkomponente des Amyloids mit mehreren in den Gerinnungsvorgang eingeschalteten Proteinen als auslösende Ursache der Gerinnungsstörung in Frage kommt.

Im Elektrophoresediagramm findet sich meist eine Erhöhung der β- und γ-Globuline, manchmal auch der α_2-Globuline. Weitere Laborbefunde sind eine Erhöhung

des Serumhexosaminspiegels und ein positives C-reaktives Protein (CALKINS and COHEN[15]).

Pathologische Anatomie und Histologie

Die Häufigkeit des Befalls der einzelnen Gewebe bei generalisierter Paramyloidose ist aus der Literatur nur schwer zu ersehen, da bei den meisten veröffentlichten Fällen nicht alle Organe histologisch untersucht wurden. Außerdem wurden von keinem der hier genannten Autoren die histologischen Schnitte im polarisierten Licht betrachtet. Diese Methode ist aber allen anderen Nachweismöglichkeiten von Amyloid weit überlegen und deckt oft noch kleine, im Hellfeld übersehene Herde auf.

So gibt die folgende Tabelle, in der die von EISEN[30] und MATHEWS[68] aus der Literatur gesammelten Fälle zusammengestellt sind, sicherlich kein richtiges und vollständiges Bild der tatsächlichen Verteilung.

Immerhin läßt sie Unterschiede zur sekundären Amyloidose deutlich erkennen. (Tabelle 1, Seite 33).

Übereinstimmend zeigt sich in allen Veröffentlichungen, daß vor allem Bindegewebs- und Gefäßsystem in ausgedehntem Maß befallen sind. An größeren und mittleren Gefäßen findet sich Befall der Media und Adventitia, während die Intima immer frei bleibt.

Nachstehend eine Übersicht über die am häufigsten erhobenen Befunde an den einzelnen Organen.

Herz: Das Herz ist oft stark vergrößert, starr, wächsern und von verminderter Elastizität. Das bisher höchste beschriebene Herzgewicht beträgt 1090 g (ELIOT et al.[31]). Histologisch sieht man, daß im Epi- und Pericard die Bindegewebsfasern durch glasige Balken und Stränge auseinandergedrängt werden

Befallene Organe und Gewebe	Zahl der Organ- und Gewebsbeteiligung von 50 Fällen (MATHEWS[68])	48 Fällen (EISEN[30])	Gesamtzahl 98 Fälle
Myokard	33	39	72
Endokard	17	28	45
Herzklappen	18	17	35
Perikard	13	22	35
Milz	29	11	40
Magen	15	24	39
Zunge	11	26	37
Dünndarm	15	22	37
Nieren	24	12	36
Lungen	18	17	35
Leber	27	8	35
Colon	13	20	33
Lymphknoten	12	17	29
Skelettmuskel	8	19	27
Nebennieren	17	10	27
Oesophagus	7	16	23
Haut	5	11	16
Schilddrüse	4	10	14
Knochen	5	5	10
Periphere Nerven	6	3	9
Pankreas	8	2	10
Gelenke und Sehnen	3	4	7
Gallenblase	3	2	5
Nebenschilddrüse	1	2	3
Chorioidalgefäße, Plexus u. Meningen	2	3	5
Gefäße d. Hypophyse	2	1	3
Gefäße d. Gehirns und Rückenmarks	1	1	2

Tab. 1: Häufigkeit des Amyloidbefalls von Organen und Geweben bei "primärer Amyloidose" (nach MATHEWS[68]).

(WILD[113], LUBARSCH[66]). Im Endocard finden sich dieselben Veränderungen, außerdem oft noch kleine knotenförmige Herde, die manchmal schon makroskopisch sichtbar sind. Im Myocard treten häufig so massive Ablagerungen auf, daß das eigentliche Muskelgewebe auf einzelne Inseln reduziert ist. Bei weniger ausgedehntem Befall sieht man die Ablagerungen als Amyloidringe um die einzelnen Muskelfasern, die mehr oder weniger auseinandergedrängt und zur Atrophie gebracht werden. Im interstitiellen Bindegewebe finden sich fast immer streifige und schollige Infiltrationen. Blutgefäße im Bereich des Myocards, vor allem kleinere Arterien, Arteriolen und Venen, manchmal auch Coronararterien (PRELLWITZ[86]) weisen typischen Befall ihrer äußeren Wandschichten auf und sind meist beträchtlich verdickt. Die Intima wird zwar manchmal ins Lumen vorgedrängt, bleibt aber selbst immer frei.

Aorta und größere Gefäße: Hier findet sich meist deutlicher Befall in Media und Adventitia, fast immer sind die Vasa vasorum betroffen. Manchmal stellt sich ein breites Amyloidband an der äußeren Grenze der sonst unveränderten Media dar (STRAUSS[101]). KANN[51] sah in einem Fall die Aorta überhaupt nicht ergriffen, die Pulmonalis dagegen stark infiltriert. Er führt dies auf die physiologisch lockere Struktur der Pulmonalis im Gegensatz zu dem festeren Gefüge der Aorta zurück.

Zunge: Die oft zu bemerkende Makroglossie beruht auf weitläufigen, ausgedehnten Amyloidablagerungen im Bindegewebe zwischen der Muskulatur, die dadurch atrophiert und stellenweise ganz verschwinden kann. In vielen Fällen bleibt die Zunge aber völlig unbeteiligt (HORTA[47]) oder weist nur ganz geringe Ablagerungen in kleineren Gefäßen in der Umgebung kleinerer Schleimdrüsen oder im Bindegewebe um die Muskelfasern auf (DAHLIN[24]). Bisweilen ist die Oberfläche durch knötchenförmiges Amyloid vorgebuckelt und sieht unregelmäßig gepünktelt aus ("scrotal tongue").

Verdauungskanal: Oesophagus, Magen, Dünn- und

Dickdarm sind häufig befallen. Dabei findet sich Amyloid vorwiegend in den Muskelschichten, oft die ganze Wand durchsetzend, und in Gefäßwänden der Submukosa. Die Mukosa selbst bleibt fast immer frei, nur DAHLIN[24] sah in drei Fällen ganz feine Abscheidungen im Bereich der Mukosa-Basalmembran.

Leber: Die Leber ist meist bei weitem nicht so stark betroffen wie bei sekundärer Amyloidose und kann makroskopisch fast normal aussehen. Histologisch findet man aber immer in den Glisson'schen Dreiecken Amyloid in Ästen der A. hepatica und der V. portae, oft auch im interstitiellen Bindegewebe und in der Kapsel. Das eigentliche Parenchym ist oft völlig frei. Ab und zu finden sich Ablagerungen zwischen den Sinusoiden und den Leberzellbalken mit Atrophie einzelner Zellen oder Zellstränge (DAHLIN[24]).

Gallenblase: Das Bild ähnelt dem der Darmwand, jedoch ist Amyloid hauptsächlich in Gefäßen zu finden, die Muskularis ist meist weniger beteiligt.

Pankreas: Ablagerungen finden sich im interstitiellen Bindegewebe, in inter- und intralobulären Gefäßen, manchmal auch in Ausführungsgängen. HORTA[47] sah innerhalb der Läppchen oft dichte Anhäufungen um kleine Gefäße, die im Aussehen an Margeritenblüten erinnerten.

Milz: Paramyloid lagert sich gewöhnlich in den Wänden von Blutgefäßen und im Bindegewebe von Kapsel und Trabekeln ab, weniger in der eigentlichen Pulpa. Makroskopisch sieht die Milz oft völlig normal aus (SYMMERS[102]).

Lunge: Auf die isolierte tumorförmige Amyloidose im Bereich der Atemwege und der Lunge haben wir früher schon hingewiesen (S. 24). Bei generalisierter Paramyloidose sieht man wieder wie in anderen Organen die Gefäße am deutlichsten verändert. Oft zeigt sich auch fleckförmiger Befall im Bereich der Alveolarsepten mit Verkalkungs- und Ossifikationsherden.

Niere: In der Niere finden sich in Bindegewebe des Markes meist viel ausgedehntere Ablagerungen als im Rindenbereich. Kleinere Arterien und Vasa afferentia sind häufig deutlich infiltriert, während die Glomeruli meist nur wenig oder gar nicht befallen sind. In schweren Fällen finden sich aber auch Ablagerungen in den Glomerulusschlingen, die so ausgedehnt sein können, daß kein Kapselraum mehr zu sehen ist (DAHLIN[23], HORNA[7]). Tubulusepithelien sind nur selten betroffen, dagegen zwischen im Bindegewebe zwischen dem Tubuli oft schollenartige Anhäufungen.

Ableitende Harnwege: In den Kelchen des Nierenbeckens, im Ureter und in der Blase ist Amyloid meist in Gefäßen und perivasalem Gewebe der Submukosa nachweisbar, in der Blase ist oft auch das intermuskuläre Bindegewebe stark verdickt und amyloid durchsetzt.

Lymphknoten: Die Beteiligung der Lymphknoten ist sehr unterschiedlich und immer unabhängig vom Befall der zugehörigen Organe. Vom völligen Freibleiben (HORNA[7]) über mäßigen Befall des bindegewebigen Gerüstes von Rinde und Mark, mit oder ohne Beteiligung der Follikel, bis zum fast völligen Ersatz des Parenchyms durch Amyloidmassen, der so weit gehen kann, daß einzelne Lymphknoten als homogene Amyloidklumpen imponieren, in denen nur noch schattenhaft Gewebsstrukturen erkennbar sind (STRAUSS[21]), werden alle Übergänge beschrieben.

Nebenniere: Meist beschränkt sich der Amyloidbefall auf Kapsel und Wände größerer Blutgefäße, manchmal wird aber auch das Gewebe durch vom interstitiellen Bindegewebe ausgehende Amyloidablagerungen reduziert, selten weitgehend ersetzt (DAHLIN[24]).

Thyreoidea: Auch hier beschränkt sich der Befall weitgehend auf Gefäße und interstitielles Bindegewebe. Das eigentliche Drüsengewebe ist zwar oft stark reduziert und atrophiert, nie aber selbst befallen.

Geschlechtsorgane: Die Beteiligung der Geschlechtsorgane ist unterschiedlich. Amyloid findet sich öfters

zwischen den Muskelzellen der Tuben, des Myometriums, der Vasa deferentia und in Gefäßen des Hodens. Am auffälligsten sind oft starke Ablagerungen in der Prostata, vor allem in der Nähe der Kapsel und in unmittelbarer Umgebung der Muskel- und Bindegewebsfasern (LUBARSCH[66]).

Nervensystem:

a) peripheres Nervensystem: Hier finden sich nicht selten, sowohl an vegetativen als auch an willkürlichen Nerven, Ablagerungen, die im Epi-, Peri- und Endoneurium und in den Wänden der Vasa nervorum liegen. Oft werden die Neurofibrillen weit auseinandergedrängt und zeigen Degenerationserscheinungen (FRANKE und ZIMMERMANN[33]). Grobschollige Ablagerungen werden auch in Spinalganglien und in vegetativen Ganglien gefunden (HORTA[47], BRÜNING[11]). Die vegetativen Ganglien sollen quantitativ mit die größten paramyloidspeichernden Orte sein (HORTA[47]).

b) Zentralnervensystem: Das ZNS soll nach SYMMERS[102] nur außerordentlich selten befallen sein. Es wurden aber schon Fälle mit auf das Großhirn (DIVRY[27]) und Kleinhirn (RITAMA[91]) beschränkter Amyloidose gesehen. Auch im Rahmen der senilen Amyloidose soll ZNS-Befall häufiger sein (HÜSSELMANN[48]). HORTA[47] fand in einem vollständig und genau untersuchten Fall zwei Typen von Herden, nämlich einmal deutlich begrenzte, keine Doppelbrechung zeigende, multiple Herde in grauer und weißer Substanz von Großhirn und Rückenmark, zum anderen zahlreiche weniger scharf begrenzte doppelbrechende Kristallanhäufungen in Großhirn, Brücke, Kleinhirn und Rückenmark. Auch andere Autoren beobachteten Ablagerungen im ZNS (PETERS[81], KRÜCKE[57]).

Skelettmuskulatur: Sie ist in vielen Fällen in ausgeprägtem Maße befallen. Dabei finden sich Amyloidablagerungen vor allem in den Sarkolemmna, im verbreiterten Bindegewebe zwischen den einzelnen Muskelfasern und in Gefäßwänden.

Fettgewebe: Charakteristischerweise lagert sich hier das Amyloid in Form von Ringen um die einzelnen Fettzellen ab (PETERS[81], DAHLIN[24]). Manchmal steht der Befall des Fettgewebes ganz im Vordergrund der Erkrankung (STRAUSS[101]), die einzelnen Fettzellen erscheinen als solide Amyloidknoten, und Mesenterium und Omenta sind in starre Massen umgewandelt.

Haut: Die Haut ist wechselnd oft befallen, häufig überhaupt nicht beteiligt. Wenn, dann findet sich Amyloid in Form kleiner subepidermaler Knötchen, oft um ein amyloidhaltiges Gefäß gruppiert (LUBARSCH[66]), zwischen den glatten Muskelzellen der Musculi arrectores pili (GOTTRON[44]), im Bindegewebe der Schweißdrüsen, und im subkutanen Bindegewebe in Gefäßen und in typischen Ringen um die Fettzellen.

Außerdem wurden Ablagerungen in der Dura in Form amyloider Stränge zwischen den Fasern (LUBARSCH[66]), in Knochen, Gelenken, Sehnen und Schleimbeuteln oft in Form kleiner Knötchen (SYMMERS[102]), in den Tonsillen und im Bindegewebe des weichen Gaumens (STRAUSS[101]) beschrieben. Einmal ließ sich sogar eine Spontanfraktur des Knochens auf Amyloidbefall zurückführen (KOLETSKY and STECHER[55]).

Ganz vereinzelt finden sich auch Berichte über intrazellulär abgelagertes Amyloid in Nieren, Leber, Skelettmuskeln und Myocard (CHAMBERS et al.[18]) und in Ganglienzellen des Plexus coeliacus (BRÜNING[11]). Die Existenz intrazellulären Amyloids ist aber sehr umstritten (SYMMERS[102]).

Eigene Untersuchungen

Wir untersuchten kongorot gefärbte Präparate von verschiedenen Organen+ eines Patienten, der an schwerster, therapeutisch kaum zu beeinflussender Herzinsuffizienz mit Kreislaufversagen ad exitum gekommen war, nachdem einige Monate vorher auf Grund einer Rektumbiopsie die Diagnose einer primären generalisierten Amyloidose gestellt worden war. Bei dieser Rektumbiopsie fand sich Amyloid in der Submucosa in Gefäßen und perivasculärem Gewebe und an den Sarcolemmna glatter Muskelfasern der Muscularis mucosae. Damit ergab sich ein deutlich von dem Bild bei sekundärer Amyloidose abweichender Befund.

Auszug aus der Krankengeschichte

Th.,E., 73 J., Rentner, früher Metzger.

Seit Sommer 1962 bemerkte der Patient, dessen Familienanamnese unauffällig ist und der selbst früher nie ernstlich krank gewesen war, am ganzen Körper ohne vorausgegangene Verletzungen auftretende "blaue Flecken", die sich von selbst wieder zurückbildeten. Dabei sei auch die Muskulatur schmerzhaft gewesen. Nach einer Bronchopneumonie im März 1963 traten ausgeprägte Beinoedeme und starke Atemnot bei leichten Anstrengungen auf. Die hämorrhagische Diathese nahm immer mehr zu.

Bei der Aufnahme am 13.6.63 befand sich der Patient in reduziertem Allgemeinzustand, es bestand

---

+ für die Überlassung des Gewebematerials und des Sektionsprotokolls danken wir Herrn Prof. Letterer, Pathologisches Institut Tübingen.

mäßige Ruhedyspnoe und eine leichte Akrocyanose. Besonders auffallend waren über handflächengroße Sugillationen an der Innenfläche des Oberarmes und am Unterarm rechts, Lidhämatome des rechten Ober- und des linken Unterlides, mehrere kleinfleckige Schleimhautblutungen im Bereich der Unterlippe und der Wangenschleimhaut und ausgeprägte teigig-weiche Oedeme beider Beine, außerdem Oedeme im Bereich des rechten Ober- und Unterarmes und präsacral. Weiterhin fiel eine erhebliche Makroglossie mit deutlicher Gefäßvermehrung der Zunge auf. Es bestanden ein Ascites mäßigen Grades und beidseitige Pleuraergüsse, die perkutorisch und röntgenologisch nachzuweisen waren. Infolge der massiven Dämpfung bzw. Verschattung ließ sich die Herzgröße nicht sicher beurteilen, jedoch war eine starke Vergrößerung nicht vorhanden.

Auskultationsbefund: absolute Arrhythmie, leises systolisches Geräusch über der Spitze, inkonstant gespaltener 2. Ton links parasternal.

Der Blutdruck lag bei 95/60, der Venendruck war auf 150 mm H_2O erhöht. Im EKG fand sich Vorhofflimmern mit absoluter Arrhythmie und eine ausgeprägte Niedervoltage, jedoch ergab sich weder röntgenologisch (Kymogramm) noch klinisch ein Anhalt für das Vorliegen einer Pericarditis constrictiva.

Laborbefunde:
BSG maximal auf 40/74 erhöht.
Hb 13,6 g%, Ery. 3,9 Mill., Hb_E 34,5, HK 39–42 %.
Leuko 8900. Differentialblutbild o. B.
Urinbefund: Eiweiß negativ, Zucker negativ,
Sediment o. B.
Elektrophoresediagramm: Erhöhung der Gammaglobuline auf 32 % bei einem Gesamtserumeiweiß von 5,4 g%.
Kongoschwund 0 %.

Die Genese der Herzinsuffizienz war zunächst unklar, eine Hypothyreose konnte durch Grundumsatz und Radiojodtest ausgeschlossen werden. Schließlich wurde

aufgrund einer Rektumbiopsie, bei der sich deutlich perikollagene Amyloidablagerungen nachweisen ließen, die Diagnose einer Paramyloidose gestellt. So erklärte sich auch die Blutungsneigung, für die keine Störung im Gerinnungssystem verantwortlich gemacht werden konnte (Thrombocyten 435 000, Quick-Test 72 %, Thrombelastogramm: r = 12 sec, K = 5,5 sec, mE = 133).

Die Behandlung erfolgte mit natriumarmer Kost, Aldactone 6 mal 25 mg tägl. zur Entwässerung, Styptobioninjektionen gegen die Blutungsneigung, und 1/8 mg Strophantin bzw. später 2 Tbl. Lanicor täglich.

Auf diese Behandlung besserte sich das Befinden des Patienten deutlich, die Oedeme wurden gut ausgeschwemmt, die hämorrhagische Diathese nahm ab. Entlassung am 25.6.

Nachdem sich der Patient zunächst zu Hause wohlgefühlt hatte, traten am 4.7. abends plötzlich Schüttelfrost und Temperaturen um 40°C auf. Die Wiederaufnahme am 5.7. erfolgte in sehr schlechtem Allgemeinzustand, die Haut war blass, die Atmung flach, der periphere Puls kaum zu tasten, es bestand Anasarka der gesamten rechten Körperhälfte. Hb nur noch 9 g%.

Trotz intensiver Behandlung mit Infusionen von 5%iger Traubenzuckerlösung, Macrodex und Hämaccel, Antibioticis und Kreislaufmitteln kam es am 6.7. zum Exitus an Kreislaufversagen.

Bei der Sektion wurde die klinische Diagnose Paramyloidose bestätigt. Nachstehend die zusammengefaßte anatomische Diagnose:

Paramyloidose: 620 g schweres Herz mit hochgradigem Amyloidbefall des Myokards. Herzklappenamyloid. Mitralinsuffizienz. Mäßige Coronarsklerose. Ältere Thrombose im linken Herzohr. Hochgradiger Amyloidbefall der Zunge. Schrumpfnieren mit flächigen Rindennarben.
Chronische Stauung der Leber und der Milz.

Zuckergußmilz. Ödem der Lungen. Chronische Bronchitis. Stauungstranssudate in beiden Pleurahöhlen. Atelektase der Lungenunterlappen. Kleinere ältere Lungenembolie. Thrombose der rechten Oberschenkelvene. Ödem der Beine.
Allgemeine Arteriosklerose.

Grundleiden: Paramyloidose.

Todesursache: Beidseitiges Herzversagen.

Methode

Von den in vierprozentigem Formalin fixierten Gewebsstücken fertigten wir zuerst Gefrierschnitte an, brachten diese nach Kernfärbung in Hämalaun für 5 bis 10 Sekunden in einprozentige wässrige Kongorotlösung, entfernten den überschüssigen Farbstoff durch Spülen mit aqua dest. und deckten die Präparate nach Entwässern in der aufsteigenden Alkoholreihe mit Caedax ein.

Zur genaueren Untersuchung stellten wir Paraffinschnitte her. Die Schnitte wurden, nach Entparaffinieren in der absteigenden Alkoholreihe, 5 bis 7 Minuten lang mit Hämalaun gefärbt, anschließend für 10 bis 15 Minuten in Leitungswasser gebracht, mit aqua dest. abgespült und dann längere Zeit in einprozentiger Kongorotlösung gefärbt. Da bei den Paraffinschnitten durch wenige Sekunden oder Minuten dauerndes Belassen in der Farbstofflösung keine befriedigende Anfärbung der amyloidhaltigen Stellen zu erreichen war, ließen wir die Präparate mehrere Stunden lang in der Kongorotlösung liegen; dabei stellten wir zwei Serien von Präparaten her, indem wir die eine Hälfte für zwei bis drei Stunden, die andere für 12 bis 15 Stunden in Kongorotlösung brachten. Damit erreichten wir eine

vollständige Anfärbung aller amyloidhaltigen Partien. Daß dabei auch nichtamyloidhaltige Gewebe rot angefärbt wurden, war nicht von Bedeutung, da bei Betrachtung zwischen gekreuzten Polars ganz spezifisch nur amyloidbefallene Strukturen grün aufleuchten. Aus demselben Grunde erübrigte sich eine Differenzierung der Schnitte in Lithium carbonicum, wie sie BENNHOLD[10] bei seiner Originalmethode angegeben hatte. Die so behandelten Schnitte wurden dann kurz in aqua dest. abgespült, in der aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und anschließend in Caedax eingedeckt.

Die histologische Untersuchung sämtlicher Schnitte erfolgte unter dem Polarisationsmikroskop zwischen gekreuzten Polars. Dabei leuchten die amyloidhaltigen Partien in den Geweben in einer grünen anomalen Polarisationsfarbe auf und lassen sich so deutlich erkennen. Diese Methode ist sowohl völlig spezifisch, als auch besonders gut geeignet, kleinste Amyloidablagerungen, die im Hellfeld nur sehr schwer oder überhaupt nicht zu sehen sind, zu erfassen. Außerdem lassen sich mit ihr besonders leicht und schön Beziehungen zwischen Bindegewebsfasern und Amyloidablagerungen darstellen. Es muß lediglich darauf geachtet werden, daß die Optik vollkommen frei von Spannungsdoppelbrechung ist und daß die Polarisationsfilter eindeutig rechtwinklig gekreuzt sind.

Befunde

In fast allen untersuchten Organen und Geweben fand sich eine ausgedehnte Beteiligung des Bindegewebes und der Gefäße. Dabei ist die Art des Gefäßbefalls besonders charakteristisch. Vorwiegend sind größere und mittlere Arterien und Arteriolen und ganz besonders deutlich auch die dazugehörigen Venen mit amyloiden Ablagerungen durchsetzt, und zwar so, daß die

Intima immer frei ist, die kollagenen Fasern der Adventitia und des perivasalen Bindegewebes und die Sarkolemmna der in der Media liegenden Muskelfasern dagegen in ausgedehntem Maße befallen sind. An weniger stark ergriffenen Gefäßen läßt sich oft deutlich erkennen, daß der Befall im perivaskulären Gewebe beginnt und zentripetal fortschreitet: die Fasern in der Umgebung des Gefäßes leuchten grün auf, einzelne Ausläufer in Richtung Media sind zu erkennen, während diese selbst noch weitgehend frei ist oder nur geringe Ablagerungen in Form feinster grün erscheinender strich- oder punktförmiger Strukturen aufweist. Manchmal scheinen aber auch die Sarkolemmna in der Media zuerst befallen zu werden. Sind die Ablagerungen weiter fortgeschritten, kann man an den Gefäßen oft keine deutlichen Strukturen mehr erkennen: sie liegen als dickwandige Röhren in ihrem ebenfalls stark ergriffenen Bindegewebsbett, ihre Muskelfasern scheinen verdrängt und durch schollenartige Amyloiddepots ersetzt. Die Intima jedoch bleibt immer frei, in ihr finden sich nie auch nur geringste Ablagerungen, selbst bei ausgeprägtestem Befall der übrigen Wandschichten.

Nicht nur in den muskelhaltigen Gefäßen, sondern auch bei den in den verschiedensten Organen vorkommenden glatten Muskelzellen, bei Herz- und Skelettmuskelfasern sind fast regelmäßig die Sarkolemmna ergriffen, oft in so starkem Maße, daß die eingeschlossenen Muskelfasern regelrecht ummauert erscheinen, teilweise atrophieren oder schließlich ganz zugrunde gehen.

In den parenchymatösen Organen fand sich nie Befall des eigentlichen Parenchyms, dagegen meist ausgedehnte Beteiligung des interstitiellen Bindegewebes, einschließlich der darin gelegenen Gefäße. Manchmal schien infolge der starken Verbreiterung des befallenen Stromas das Parenchym stellenweise geschwunden zu sein.

Im einzelnen ergab sich bei den verschiedenen Geweben folgendes Bild:

Oesophagus: Im Hellfeld erscheint das gesamte submucöse Bindegewebe sowie die hier liegenden Gefäße und die Muskelschicht rot angefärbt. Eine sichere Unterscheidung amyloidhaltiger und amyloidfreier Stellen ist daher nicht möglich. Zwischen gekreuzten Polars läßt sich diese Unterscheidung ohne weiteres treffen. Im gesamten submucösen Bindegewebe, ebenso wie in den Wänden der hier befindlichen mittleren Arterien und der zugehörenden Venen leuchten grüne Strukturen in Form paralleler Fasern oder Schollen auf. Die Schleimhaut selbst einschließlich ihrer Basalmembran ist frei, ebenso die Muscularis mucosae. Dagegen ist die Muscularis in allen Schichten stark befallen, stellenweise durch Amyloid verdrängt. An wenigen kleinen Stellen, an denen die Ablagerungen geringer sind, läßt sich erkennen, daß Amyloid in die Sarkolemmna eingelagert wurde. Hier handelt es sich offensichtlich um Frühstadien des Befalls, während später ganze Muskelpartien durch schollige Amyloidablagerungen verdrängt werden.

Im ganzen findet sich also ausgedehnter Amyloidbefall des gesamten submucösen kollagenen Bindegewebes und der Muskelschichten, ein Befund, der praktisch im Verlauf des ganzen Magen-Darmkanals wiederkehrt.

Magen:

a) Fundus: Im Hellfeld läßt sich in der Wand sämtlicher kleinerer Arterien der Submucosa Amyloid nachweisen. In der Muscularis ist kein eindeutiger Befall zu sehen. Zwischen gekreuzten Polars leuchten die Wände der kleineren Arterien grün auf. An den meisten Gefäßen läßt sich erkennen, daß die Intima völlig frei ist, während Media und Adventitia deutliche faserförmige Ablagerungen zeigen. Das Amyloid greift teilweise über das adventitielle Bindegewebe

auf die in der Umgebung liegenden kollagenen Fasern über. An einer kleinen Vene, deren Wand weniger Amyloid enthält, läßt sich der Beginn dieser Form der Amyloidose besonders schön erkennen. Hier sind lediglich die adventitiellen Bindegewebsfasern von Amyloid ergriffen. Media und Intima sind frei. Außer in den Gefäßwänden läßt sich in diesem Präparat zwischen gekreuzten Polars in den Sarkolemmna der Muscularis mucosae sowie der Muscularis deutlich Amyloid nachweisen. Ein Teil der Muskelfasern ist von Amyloid verdrängt.

b) Pylorus: Im wesentlichen ergibt sich hier derselbe Befund wie in der Fundusregion. In der Mucosa finden sich keine Ablagerungen, auch nicht in der Umgebung der Drüsenschläuche. Dagegen weist die Bindegewebsschicht direkt unter dem Epithel sowie die Muscularis in ihrer gesamten Dicke stärksten Befall auf.

Duodenum: Ebenso wie im übrigen Magen-Darmkanal sind auch hier sämtliche kleinere Gefäße der Submucosa einschließlich der Begleitvenen von Amyloid befallen, das teilweise auf das perivasculäre Kollagengewebe übergreift. In der Muscularis ist auffallend, daß die äußere Muskelschicht erheblich mehr Amyloid enthält als die innere.

An einer Stelle dieses Präparats läßt sich besonders gut erkennen, daß die Kapillaren frei sind von Amyloid. Hier liegt dicht neben einer kleineren stark amyloidhaltigen Arterie eine Kapillare. Während die Arterie deutlich grüne Doppelbrechung gibt, läßt sich in der Kapillarwand keine entsprechende Anisotropie nachweisen. Die Brunner'schen Drüsen sind nicht von Amyloid ergriffen.

Rektum: Im Rektum sind sämtliche kleineren und mittleren Gefäße der Submucosa sowie das submucöse Bindegewebe und die Lamina propria von Amyloid befallen. In der Umgebung der Gefäße finden sich ausgedehnte Amyloidherde. In der Muscularis sieht man deutlich den Amyloidbefall vom umgebenden submucösen und sub-

serösen bzw. adventitiellen Bindegewebe nach innen fortschreiten, so daß besonders die inneren Anteile der Ring- und die äußeren Anteile der Längsmuskelschicht ausgiebige Ablagerungen aufweisen. Im Zentrum der Muscularis finden sich nur einzelne amyloide Ausläufer entlang den Sarkolemmna der Muskelfasern. Auch hier findet sich keinerlei Beteiligung des Epithels einschließlich der Basalmembran in den Krypten. Das Fettgewebe in der Umgebung des unteren Rektumabschnittes zeigt typischen Befall in Form zarter, die einzelnen Fettzellen umhüllender Amyloidringe.

Mesenterium: Auch hier im mesenterialen Fettgewebe ergibt sich im polarisationsoptischen Bild durch den Befall des die einzelnen Fettzellen umhüllenden Faserstrumpfes eine gitter- oder maschenförmige Struktur, die nur ab und zu durch stark amyloidhaltige Gefäße unterbrochen wird. Die an der Oberfläche liegende seröse Haut des Peritoneums ist vollkommen frei.

Herz:

a) Linker Vorhof: Hier sieht man vor allem deutlich den Befall des Epicards. Zwischen den straffen Bindegewebsfasern finden sich schollenförmige und streifige Anhäufungen, die die Fasern teilweise stark auseinanderdrängen. Die Fasern selbst sind teilweise frei und zeigen weiße Doppelbrechung, teilweise finden sich ganz zart grün aufleuchtende Säume am Rande der längsgetroffenen Faserstrukturen. Der Befund an der Muskulatur ist gleich wie im linken Ventrikel.

b) Linker Ventrikel: Besonders schön sieht man hier den Befall der Sarkolemmna, in längsgeschnittenen Teilen als parallel zu den rot aufleuchtenden Muskelfasern verlaufende grüne Streifen, in quergeschnittenen Partien als ein grün aufleuchtendes Maschenwerk, in dessen Öffnungen mehr oder weniger atrophiert die Muskelfasern liegen. An manchen Stellen ist die Muskulatur von amyloidinfiltriertem Bindegewebe fast verdrängt, in anderen Teilen sieht man die noch gut

erhaltenen Muskelfasern nur von einem zarten grünen Saum umgeben. An keiner Stelle des Präparats findet sich aber eine völlig amyloidfreie Stelle.

Die Gefäße sind auch hier stark und in typischer Weise befallen, die Intima frei, die Media von dicken Amyloidschollen durchsetzt, das perivasculäre Kollagen stark infiltriert und ohne Grenze in das interstitielle Bindegewebe übergehend.

Auch das epicardiale Fettgewebe erscheint als eben schwach grün aufleuchtendes Gitterwerk, in dem befallene Gefäße als stark aufleuchtende grüne Ringe hervortreten.

c) Papillarmuskel: Das Endocard scheint hier fast völlig frei, nur an wenigen Stellen finden sich zarte grüne Ablagerungen haarförmig entlang der kollagenen Fasern. Die Muskulatur ist sehr stark befallen. Da sämtliche Fasern quergeschnittenen sind, ergibt sich ein schönes gleichmäßiges Bild von grün aufleuchtenden Ringen (= Sarkolemmna) mit eingelagerten, meist noch gut erhaltenen Muskelzellen. Auch hier ausgeprägter Befall größerer Arterien und Venen.

d) Rechter Ventrikel: Der Befund ist im Prinzip derselbe wie in den übrigen Teilen des Herzens, nur daß die Sarkolemmna noch stärker verdickt erscheinen und viele Muskelfasern weitgehend atrophiert sind. Auch hier Gefäßbefall in typischer Weise.

Tricuspidalis: Hier läßt sich der Befall der kollagenen Fasern deutlich erkennen. In dem straffen Gewebe liegen neben wenigen noch nicht betroffenen weiß aufleuchtenden Fasern breite Bänder parallel geordneter grüner Lamellen. Oft läßt sich eine deutliche streifenförmige Struktur nachweisen.

Mitralis: Der Befund ist ähnlich wie bei der Tricuspidalis, nur sind die Ablagerungen kompakter, mehr schollig und nicht so regelmäßig parallel angeordnet. Im Zentrum finden sich ausgedehnte Amyloid-

depots, an den Rändern sind noch freie, weiß aufleuchtende Fasern zu sehen. Das Endothel ist zart, keinesfalls verdickt und weist an keiner Stelle Amyloidbefall auf.

Aortenklappe: Auch an den Taschenklappen zeigt sich ausgeprägter Befall mit deutlicher Bevorzugung der zentralen Anteile. Hier liegen dichtgepackte, schollige und knotige, grün aufleuchtende Massen. Man hat den Eindruck, daß schon teilweise Fasern zugrundegegangen sind. Gegen die Peripherie nimmt der Befall ab. Hier finden sich nur von einem feinen Amyloidhof umgebene und noch völlig unbeteiligte Fasern. Endothel wieder vollkommen frei.

Aorta ascendens: Die gesamte Adventitia und das perivasale Gewebe einschließlich der Vasa vasorum ist von Amyloid befallen. In der Media finden sich an einigen Stellen diffus verteilt kleinere Amyloidherde. Diese fallen dadurch auf, daß in ihnen nach dem polarisationsoptischen Bild zu schließen die Amyloidfibrillen verhältnismäßig schlecht geordnet und in verschiedenen Richtungen abgelagert sind. Darüber hinaus sieht man subintimal ein sich über das gesamte Gefäß hinziehendes breites Amyloidband. Die Intima ist nicht befallen.

Aorta descendens: Der Befund entspricht hier weitgehend dem der Aorta ascendens, jedoch liegt innerhalb der Media mehr Amyloid als dort. Es ist meist in Form zart grün aufleuchtender Fädchen, Streifen und Knötchen zwischen helle Doppelbrechung gebenden Faserstrukturen abgelagert. An vielen Stellen läßt sich erkennen, daß das Amyloid die hier liegenden kollagenen Fibrillen ergriffen hat.

Pulmonalis: Auch hier ergibt sich ein ähnliches Bild wie bei der Aorta, nur ist der Befall wesentlich stärker. Wieder findet man ein deutliches Amyloidband sich subintimal über die gesamte Gefäßwand erstrecken,

doch ist die Media auch in den übrigen Partien relativ stark befallen, die Faserstrukturen aufgelockert und durch dichte und kompakte Ablagerungen in den Zwischenräumen auseinandergedrängt. Auch in der Adventitia findet sich wieder ausgeprägter Befall. Fettgewebe in der Umgebung, das im Schnitt mit getroffen wurde, zeigt die typischen ringförmigen Ablagerungen um die einzelnen Fettzellen. Hier sind auch viele mittlere und kleinere, oft längsgetroffene Gefäße mit deutlichem Befall ihrer äußeren Wandschichten zu erkennen.

Periphere Arterie (A. femoralis): In dieser großen Arterie sieht man deutlich das zentripetale Fortschreiten der amyloiden Ablagerungen. Die Vasa vasorum sind stark ergriffen. In der Adventitia, die ebenfalls deutliche Ablagerungen aufweist, finden sich viele knötchenförmige Herde, die den Eindruck erwecken können, als handle es sich um verödete und verschlossene amyloidbefallene Gefäße. Die äußeren Schichten der Media weisen deutliche schollenartige Ablagerungen auf, nach innen zu finden sich nur noch einzelne zarte grün aufleuchtende Strukturen entlang der Fasern. Die Intima ist vollkommen frei.

Arteria coronaria: Die Intima ist als zartes Bändchen gut zu erkennen und nicht ergriffen. Wieder erscheint ein breites Amyloidband dicht subintimal. In der Media finden sich nur ganz sporadisch an einigen Fasern grüne Auflagerungen, dagegen weist die Adventitia stärkeren streifenförmigen Befall auf.

Bronchus: Im Bereich des oberflächlichen Epithels, der Schleimdrüsen und des Knorpelgewebes finden sich keinerlei amyloide Ablagerungen. Auch das submucöse Bindegewebe ist größtenteils frei, nur in der Umgebung zweier Arteriolen, die typischen Befall aufweisen, findet sich ganz geringes Übergreifen des Amyloids auf das benachbarte Kollagen. Auch das adventitielle Bindegewebe weist nur an einer kleinen umschriebenen Stelle ganz leichten Befall auf.

Trachea: Auch hier findet sich keinerlei Befall an Epithel, Drüsen und Knorpel, ebenso ist das submucöse Bindegewebe an keiner Stelle des Schnittes infiltriert. Im adventitiellen Bindegewebe und im Bindegewebe zwischen den einzelnen Knorpelspangen sieht man jedoch faserartige Ablagerungen. Auch die hier liegenden Gefäße zeigen typischen Befall ihrer Wand. Kapillaren aber sind auch hier, wie in allen anderen Geweben, nicht ergriffen.

Lunge: In der Lunge sind wiederum kleinere und mittlere Arterien und Venen, wenn auch meist nicht sehr ausgeprägt, in typischer Weise befallen: die Media, in geringerem Maße auch die Adventitia ist von Amyloidschollen durchsetzt. Eine Beziehung zu Fasern ist hier meist nicht ohne weiteres erkennbar. An einer großen Arterie und ihrer Begleitvene läßt sich aber doch wieder schön der Beginn der Ablagerung in der Adventitia, die schon stark betroffen ist, zeigen, während die Media gerade erst von einigen Ausläufern ergriffen wird. Neben dem Gefäßbefall, der das Bild beherrscht, finden sich noch einzelne punktförmige Ablagerungen in Bronchioli und in Alveolenwänden. Kapillaren sind wie immer unbeteiligt.

Leber: Amyloid läßt sich in einigen kollagenen Fasern der Kapsel und des interstitiellen Bindegewebes nachweisen. Im übrigen sind in diesem Organ lediglich die Wände der Blutgefäße in den Glisson'schen Dreiecken (Äste der A. hepatica und der V. portae) in typischer Weise befallen, dagegen zeigen weder die Zentralvenen noch die Sinusoide irgendwelche Ablagerungen. Das Parenchym ist gut erhalten und nirgends durch Amyloiddepots verdrängt.

Milz: Während in der Kapsel wieder nur an wenigen Fasern Ablagerungen zu finden sind, sind die größeren Trabekel mit den Trabekelgefäßen (hier besonders die Media) von soliden Amyloidschollen oder -streifen durchsetzt. Sämtliche angeschnittenen Zentralarterien

sind deutlich befallen, die Follikel dagegen, ebenso das ganze Pulpareticulum sowie sämtliche kleineren Gefäße vollständig frei. Hier zeigt sich also besonders deutlich der Unterschied zur klassischen Amyloidose, indem sich nur an den groben Faserstrukturen der Trabekel, dagegen nicht an dem feinen Netz des Reticulums Ablagerungen nachweisen lassen.

Mediastinale Lymphknoten: In Lymphknoten ließen sich in diesem Fall keinerlei Veränderungen erkennen, selbst die Kapsel ist unbeteiligt. Nur im umgebenden Fettgewebe fanden sich geringgradige Ablagerungen.

Pancreas: Große Teile des eigentlichen Drüsenkörpers sind durch Fettgewebe, das an einer Stelle die typischen Amyloidringe erkennen läßt, sonst aber größtenteils frei ist, ersetzt. Im Drüsengewebe sind die spezifischen Strukturen nicht befallen, es finden sich nur im interstitiellen Bindegewebe in der Umgebung kleinerer und mittlerer Gefäße, die sämtlich typischen Befall aufweisen, von diesen ausgehende kleinere Ausläufer an kollagenen Fasern. Im übrigen ist aber auch das Stroma frei von Amyloid.

Glandula sublingualis: Es zeigt sich starker Befall des teilweise verbreiterten interlobären Bindegewebes mit besonders ausgeprägten Amyloidablagerungen in großen Gefäßen und in dem diese umgebenden Kollagen. Das Fasernetz um die einzelnen Acini weist besonders an den in der Nähe stärkeren Bindegewebssepten und größerer Gefäße gelegenen Acini deutlichen Befall auf, ist aber an anderen Stellen, in mehr zentral gelegenen Stellen des Parenchyms, völlig frei. Zwei größere Arterien im interlobären Bindegewebe zeigen wieder deutlich das zentripetale Fortschreiten der amyloiden Ablagerungen. Einige größere Ausführungsgänge scheinen fast von Amyloid ummauert zu sein.

Zunge: In der Zunge ist das gesamte interstitielle Bindegewebe stark verbreitert und von Amyloid ergriffen, die Muskulatur teilweise verdrängt. Mittlere

und kleine Gefäße enthalten verhältnismäßig wenig Amyloid in ihren Wänden. An diesem Präparat läßt sich der Beginn der Amyloidose klar erkennen: es finden sich mehrere Gefäße, in denen lediglich die adventitiellen kollagenen Fasern von Amyloid ergriffen sind, an anderen Gefäßen kann man das Fortschreiten der Amyloidose entlang den Sarkolemmna der medialen Muskelfasern, wiederum an anderen das Übergreifen auf das perivasculäre kollagene Gewebe nachweisen. Das oberflächliche Plattenepithel einschließlich der Basalmembran ist frei, subepitheliales Bindegewebe dagegen ausgedehnt infiltriert. Bei starker Vergrösserung sieht man deutlich, wie einzelne längsgeschnittene Muskelfasern von einem Amyloidsaum (= befallene Sarkolemmna) umhüllt werden.

Weicher Gaumen: Hier findet sich nur in einer kleinen Arteriolenwand Amyloid, während das gesamte Bindegewebe ebenso wie die Drüsen frei sind.

Epiglottis: Schleimhaut samt Basalmembran, ebenso wie sämtliche hier gelegenen Schleimdrüsen sind frei. Auch im Bereich des Knorpels finden sich keine Ablagerungen. Im straffen Bindegewebe zwischen Knorpel und Schleimhaut sieht man deutlich neben noch nicht befallenen Fasern grün aufleuchtende, parallel geordnete Gewebsstrukturen. Zwischen diesen Faserbündeln finden sich noch oft strangförmige, schollige oder netzartige Ablagerungen. Hier liegende kleinere und mittlere Gefäße sind in ihren äußeren Wandschichten in typischer Weise befallen.

Thyreoidea: Das gesamte kollagene interstitielle Bindegewebe ist sehr stark verdickt und verbreitert und ganz von dicken Zügen von Amyloid durchsetzt. Das Parenchym ist weitgehend zurückgedrängt, die Follikel teilweise atrophiert und von dicken Amyloidringen umgeben, stellenweise aber noch gut erhalten und nur von zarten amyloiddurchtränkten Fasern umsäumt. Manche Areale scheinen noch kaum ergriffen

zu sein. Hier finden sich nur ganz vereinzelt grün aufleuchtende kollagene Fasern als Zeichen des beginnenden Amyloidbefalls. In den Wänden mittlerer und kleinerer Gefäße sieht man wieder die typischen Ablagerungen, sämtliche Kapillaren sind wie immer frei.

Nebenniere: Das Parenchym ist in allen drei Zonen vollständig frei von Amyloid. Weder an den Epithelzellsträngen noch an den dazwischengelagerten Kapillaren lassen sich irgendwelche Ablagerungen nachweisen. Lediglich wenige größere Gefäße in Rinde und Mark sind typisch befallen. Auch die meisten Fasern des Kapselbindegewebes sind noch frei. Nur in der Umgebung mehrerer mittlerer und eines größeren stark befallenen Gefäßes sind die kollagenen Fasern in geringem Maße ergriffen. Bei starker Vergrößerung sieht man, wie sich von diesen Fasern aus zarte, grün aufleuchtende Ausläufer in die feinen Bindegewebszüge zwischen den Epithelzellen der Zona glomerulosa erstrecken. Auch hier zeigt sich wieder ein deutlicher Unterschied zum Bild bei sekundärer Amyloidose.

Niere: Es findet sich deutlicher Amyloidbefall der äußeren Faseranteile der Capsula fibrosa; die direkt dem Organ aufliegenden Fasern sind frei von Amyloid. Im ganzen Nierengewebe, besonders deutlich aber im Markbereich, sind die Wände mittlerer und kleinerer Gefäße stark von Amyloid befallen. In Glomeruli sowie in Vasa afferentia und efferentia finden sich keinerlei amyloide Ablagerungen, ebensowenig in sämtlichen Teilen des tubulären Systems. Im Rindenbereich finden sich nur ganz vereinzelt amyloidhaltige Strukturen, dagegen sind die interstitiellen kollagenen Fasern der Papillen, insbesondere in deren unteren Anteilen, stark amyloidhaltig. Von hier greift das Amyloid auf das gesamte Nierenbecken über, in welchem sich ebenfalls an kollagenen Fasern Amyloidablagerungen finden.

Ureter und Blase: Auch im Bereich der ableitenden Harnwege ist die Schleimhaut vollkommen frei. Die gesamte, in der Blase reichlich verzweigte Muskulatur zeigt starken Amyloidbefall. Die Ablagerungen sind so ausgeprägt, die Muskulatur oft von scholligen Amyloidmassen so infiltriert, daß ein Beginn der Ablagerungen an den Sarkolemmna nicht sicher nachgewiesen werden kann. Das intermuskuläre und das adventitielle Bindegewebe ist relativ wenig betroffen, dagegen findet sich im angrenzenden Fettgewebe der typische Befall in Form feiner, die einzelnen Fettzellen umgebender Amyloidringe. Mittlere Gefäße sind überall in typischer Weise ergriffen.

Prostata: Kapsel und gröberes Stroma ist stark mit Amyloid infiltriert, dagegen ist das zarte, die einzelnen Drüsenschläuche umgebende Bindegewebe ebenso wie die Drüsen selbst und deren Ausführungsgänge, vollständig frei von Amyloid. In den stark ergriffenen dicken Trabekeln haben die amyloidhaltigen Strukturen in den stärker kollagenfaserhaltigen Anteilen mehr büschelförmiges Aussehen, in den stärker muskelhaltigen Partien eher gitterartige Form mit noch erhaltenen Muskelfasern in den Öffnungen des Netzes. Auch hier wieder typischer Befall der äußeren Gefäßwandschichten.

Quergestreifte Muskulatur (Zungenbeinmuskulatur und Zwerchfell): In den Wänden der kleineren Arterien ist hier verhältnismäßig wenig Amyloid abgelagert. Ein noch wenig ergriffenes Gefäß, das im Längsschnitt getroffen ist, zeigt deutlich, wo die ersten Ablagerungen auftreten. Im Hellfeld läßt sich eben in den äußersten Wandschichten etwas Amyloid erkennen. Zwischen gekreuzten Polars leuchten die adventitiellen kollagenen Fasern dieses Gefäßes in der typischen grünen Farbe auf. Die Media ist noch vollkommen frei, ebenso sieht man noch kein Übergreifen des Amyloidbefalls auf das perivasculäre Gewebe.

Im gesamten Bereich sind die intermuskulären

Bindegewebssepten und die Sarkolemmna fast völlig von Amyloid ergriffen. Das läßt sich besonders schön bei stärkster Vergrößerung nachweisen, wo bei quergeschnittenen Muskelfasern ein mehr oder weniger dicker grün aufleuchtender Ring, im Längsschnitt zu beiden Seiten der Fasern ein parallel verlaufender grüner Saum zu erkennen ist.

Knochengewebe und Knochenmark (Wirbel, Sternum, Zungenbein): Im eigentlichen Knochengewebe konnte nie, auch nicht am Periost, Amyloid nachgewiesen werden. Auch das Knochenmark war fast immer völlig frei. Nur im Knochenmark eines Wirbels konnte in der Wand eines kleinen Gefäßes Amyloid in typischer Weise abgelagert gefunden werden. In mitgetroffenen Bindegewebspartien der Umgebung fand sich regelmäßig leichter bis ausgedehnter Befall der kollagenen Fasern und der Gefäße.

Bänder: In dem straffen, gefäßlosen Gewebe eines Bandes vom intervertebralen Bandapparat fand sich nur an wenigen einzelnen Stellen, da aber deutlich ausgeprägt, Befall der Fasern, meist an Lücken im straffen Gewebe, oder anders ausgedrückt, an der Peripherie größerer Faserbündel, beginnend. Die Ablagerungen treten als auffällige grüne Schollen zwischen den weiße Doppelbrechung gebenden, nicht ergriffenen Fasern hervor.

Discus intervertebralis: Hier ließen sich an keiner Stelle des Schnittes amyloide Ablagerungen nachweisen.

Tabellarische Übersicht der wichtigsten Befunde

	Epithel	submucöses Bindegewebe	Muskel-schicht	Gefäße(keine Kapillaren)
Oesophagus	-	+++	++	+++
Magen	-	+++	+++	++
Duodenum	-	++	++	+++
Rektum	-	+++	++	+++

Tab.2: Magen-Darmkanal

	Sarkolemmna	intermuskul. Bindegewebe	mittlere Gefäße
Linker Vorhof	++	++	++
Linker Ventrikel	++	+++	++
Rechter Ventrikel	+++	+++	++
Papillar-muskel	+++	++	+++

Tab.3: Herz

	Intima	Media	Adventitia
Aorta ascendens	-	+	++
Aorta descendens	-	++	++
Pulmonalis	-	+++	+++
Art. femoralis	-	++	+++
Art. coronaria	-	(+)	++

Tab.4: Größere Gefäße

	Epithel	submucöses bzw. interstitielles Bindegewebe	mittlere Gefäße	Kapillaren
Trachea	-	(+)	++	-
Bronchus	-	(+)	++	-
Lunge	-	-	+++	-
Epiglottis	-	+	++	-
Weicher Gaumen	-	-	(+)	-

Tab.5: Atemwege, Lunge, Epiglottis, Weicher Gaumen

	Parenchym	Kapsel-bzw. interstit. Bindegewebe	Gefäße	Kapillaren bzw. Sinusoide
Leber	-	(+)	++	-
Milz	-	++	+	-
Lymphknoten	-	-	-	-
Pancreas	-	(+)	++	-
Niere	-	+(++)	++	-
Glandula sublingualis	-	+++	++	-
Thyreoidea	-	++++	++	-
Nebenniere	-	(+)	+	-
Prostata	-	+++	++	-

Tab.6: Parenchymatöse und drüsige Organe

	Epithel	Bindegewebe	Muskulatur
Ureter	-	++	+
Blase	-	+	++

Tab.7: Ableitende Harnwege

	Sarkolemmna	intermuskuläre Bindegewebssepten	Gefäße
Zungenbein-muskulatur	++	++	++
Zwerchfell	++	+	+
Zunge	+++	++++	+

Tab.8: Quergestreifte Muskulatur

	Faserbefall
Tricuspidalis	++
Mitralis	++
Aortenklappe	+++
Lig. longitudinale	+

Tab.9: Überwiegend kollagenfaserhaltige Gewebe

D i s k u s s i o n

In der Literatur finden sich mehrfach Hinweise, daß für das Zustandekommen einer Amyloidose neben humoralen Faktoren auch mesenchymalen Reaktionen eine entscheidende Bedeutung zukommt (LETTERER[63], LETTERER et al.[65]). Insbesondere die Paramyloidose mit ihrer weitgehenden Ausbreitung in Muskel-, Bindegewebs- und Gefäßsystem legt diese Auffassung nahe. Hier ergeben sich schon aus dem morphologischen Bild engste Beziehungen zwischen Amyloidablagerungen und Bindegewebe. So fand bereits STRAUSS 1933[101], daß bei allen bis dahin beschriebenen Fällen primärer Amyloidose das Bild einer "schweren, ausgedehnten Systemerkrankung des Mesenchyms" vorliege.

GILLMANN and GILBERT[39] konnten bei der Untersuchung einer ausgedehnten primären Amyloidose bei vier Pavianweibchen eine gewisse Ähnlichkeit zu rheumatischen und pararheumatischen Krankheitsbildern feststellen. Sie fanden eine ausgedehnte Verbreitung von Amyloid in der Grundsubstanz des Bindegewebes und faßten daher die Paramyloidose ebenfalls als "Systemerkrankung des Bindegewebes" auf, wobei sie besonders die physiologische Einheit von Gefäßen und den verschiedenen Bindegewebsbestandteilen (Grundsubstanz, Zellen und Fasern) unterstrichen.

Auch bei den seit STRAUSS publizierten Fällen primärer Amyloidose findet sich, mit Ausnahme der sogenannten lokalisierten oder tumorförmigen Amyloidosen, auf deren Problematik wir oben schon ausführlicher eingegangen sind, durchweg eine weite Streuung amyloider Ablagerungen in Gefäßen und Bindegewebe der verschiedensten Organe. Als Beispiel seien die 6 von DAHLIN[24] genau untersuchten Fälle aufgeführt.

In allen 6 Fällen fand er ausgedehnte Ablagerungen in Gefäßen und interstitiellem Bindegewebe des Herzens, in Gefäßen von Milz und Leber, im submucösen Bindegewebe, an glatten Muskelfasern der Muscularis und in Gefäßen im Bereich des Magen-Darmkanals und im epicardialen und perisuprarenalen Fettgewebe sowie um Fettzellen im Pankreas. Fünfmal konnte er am Trabekelsystem der Milz, in Nierengefäßen, im interstitiellen Gewebe der Thyreoidea, in Gefäßen von Lunge, Pankreas, Nebennierenmark, Lymphknoten und Skelettmuskulatur, viermal in Alveolenwänden der Lunge, in Gefäßen der Schilddrüse und dreimal in intermuskulären Bindegewebssepten im Bereich der Skelettmuskulatur Amyloidbefall nachweisen. Auch er stellte die generalisierte Erkrankung des Bindegewebes besonders heraus ("the 6 cases... demonstrate the remarkable diffuse involvement of mesodermal structure which occurs in this disease").

Ebenso waren bei den genetischen Paramyloidosefällen, sowohl mit hauptsächlich cardialer wie mit vorwiegend neuraler Manifestation die Amyloidablagerungen durchaus nicht auf die Organe, die die klinische Symptomatik bestimmten, beschränkt. So beobachteten FREDERIKSEN et al.[34] bei ihren Fällen neben dem ausgeprägten Myokardbefall noch Amyloidmassen in peripheren Nerven, in Zunge und Skelettmuskulatur, in Lunge, Magen-Darmkanal, Pankreas und vor allem in kleineren Gefäßen und im Fettgewebe an vielen Stellen. COELHO und PIMENTEL[19,20] konnten bei ihren cardiopathischen Fällen außer in Myo-, Epi- und Endokard und an den Herzklappen auch noch in Gefäßen, Nerven und Fettgewebe Ablagerungen nachweisen.

HORTA[47] fand bei den von ihm genau histologisch untersuchten neuropathischen Paramyloidosefällen neben den weitläufigen Amyloidanhäufungen in Epi-, Peri- und Endoneurium peripherer Nerven, in vegetativen und Spinalganglien, die für die auffälligen klinischen

Erscheinungen verantwortlich waren, noch Amyloid in vielen anderen Organen (in Kapsel und Trabekelsystem der Milz, in Gefäßen von Milz, Leber, Pankreas, Lunge, Hoden, Prostata, Haut und Skelettmuskulatur, im Bindegewebe im Bereich des Magen-Darmtraktes, des Pankreas und der Schilddrüse und in anderen Organen). Nie war jedoch das eigentliche Parenchym ergriffen, immer beschränkte sich der Befall auf mesenchymale Strukturen.

Lediglich bei dem von DENNY-BROWN[25)] mitgeteilten Fall schienen die Ablagerungen streng in den Spinalganglien lokalisiert und andere Gewebe völlig unbeteiligt zu sein.

Auch bei dem von uns untersuchten Fall ergab sich eine weite Streuung amyloider Ablagerungen in Bindegewebsstrukturen der verschiedensten Organe. Von einer Systemerkrankung des Bindegewebes kann dem morphologischen Bild nach ohne weiteres gesprochen werden.

Den Beginn des Befalls sahen wir in der kollagenreichen Adventitia mittlerer und kleinerer Blutgefäße, im interstitiellen Gewebe parenchymatöser Organe, hier vor allem in gröberen Strukturen wie den dickeren Milztrabekeln, in bindegeweblichen Organkapseln und an den Sarkolemmna von glatten, quergestreiften und Herzmuskelfasern. Darüber hinaus fielen in allen befallenen Geweben enge räumliche Beziehungen zwischen präexistenten kollagenen Fasern und amyloiden Ablagerungen auf.

Über Beziehungen zwischen Strukturelementen des Bindegewebes und Amyloidanhäufungen finden sich in der Literatur nur spärliche Mitteilungen. Das mag zum Teil an der Kompliziertheit der meist angewandten Methoden zur selektiven Darstellung der Bindegewebsfasern mit anschließender Amyloidfärbung liegen. Unter dem Polarisationsmikroskop zwischen gekreuzten Polars jedenfalls lassen sich solche Beziehungen deutlich und einfach feststellen.

Immerhin bemerkte bereits EBERTH[29)] die ersten Entartungsherde "an jenem feinen Grenzsaum, welcher das aus einem zarten, zellen- und kernarmen, leicht

fibrillären, lockeren Bindegewebe bestehenden Perimysium internum des Herzmuskels gegen die Muskelzellen hin abschließt, ohne sich jedoch nach Analogie des Sarkolemms der Stammesmuskeln als isoliertes Häutchen darstellen zu lassen".

Auch WILD[113)] fiel neben der besonders ausgeprägten Veränderung der Gefäße im Herzen, in der Darmwand und in der Lunge, bei denen er starke Verdickung der Wand mit scholligen Ablagerungen vor allem in der Media, aber auch in der Adventitia bei Freibleiben der Intima, also die seither immer wieder beobachteten charakteristischen Befunde sah, noch "eine Entartung des Bindegewebes der von der Affektion betroffenen Organe" auf, "welche zum Teil sehr auffälliger Natur und zugleich von großem Interesse für die Beurteilung der Krankheit ist". Er beobachtete schon, daß im Herzen nur das intermuskuläre Bindegewebe ergriffen wird, während die Muskelzellen durch einfachen Schwund oder langsame Atrophie zugrunde gehen, ohne von der Entartung selbst befallen zu werden. Besonders schön lasse sich an den Übergangsstellen der intermuskulären Entartungsherde in das gesunde Muskelparenchym im Myokard bzw. von grobfaserigen, unveränderten Bindegewebsbündeln in entartete Partien im Endo- und Epikard zeigen, daß die amyloide Substanz zuerst zwischen den Fibrillen auftritt und sich außen an diese anlagert. Die einzelnen Bündel nehmen dadurch an Dicke zu, erhalten hyalines oder streifiges Aussehen und werden oft beträchtlich auseinandergedrängt durch außen angelagerte Schollen. Schließlich bei hochgradigem Befall atrophieren die in die Amyloidmassen eingeschlossenen Bindegewebsfasern bzw. Muskelzellen oder gehen vollständig unter, so daß nur noch an einzelnen erhaltenen Fibrillen der ursprüngliche Beginn der Ablagerungen an Faserstrukturen zu erkennen ist. Die Amyloidherde wüchsen dann sowohl durch Intussusception, durch Anlagerung neuer Massen, als auch durch Übergreifen der Entartung auf benachbarte Teile.

Mit speziellen Methoden wie der Silberimprägnation nach Bielschowsky-Maresch (KANN[51]) bzw. der Gitterfaserfärbung nach Foot (STRAUSS[101]) konnten danach andere Autoren deutlich nachweisen, daß Bindegewebsfasern die amyloidgetränkten Stellen durchziehen.

Während PETERS[81] solch typische Bilder wie Amyloidringe um Fettzellen oder die Ummauerung von Muskelzellen durch Amyloid dadurch zu erklären suchte, daß er die Ablagerungen in oder an Zellmembranen annahm, konnte DAHLIN[24] durch Silberimprägnation und gleichzeitige Methylviolettfärbung erneut zeigen, daß das Amyloid eng an Fasern angelagert ist. Auch bei der sog. Herzamyloidose (ELIOT[31]) und beim tumorförmigen Lungenamyloid (KÜHL[58]) fanden sich Beziehungen zu Bindegewebsfasern. Ebenso betont BRÜNING[11], daß es sich bei dem von ihm besonders intensiv untersuchten Plexus coeliacus um einen "Resonanzboden für das Amyloid, der reich an reticulären und kollagenen Strukturen ist", handle.

Vielfach gilt die Gefäßerkrankung als die primäre Störung(STRAUSS[101]). Insbesondere die muskelhaltigen Teile der Gefäße, bzw. genauer gesagt das dort zwischen den einzelnen Muskelzellen gelegene Bindegewebe bilden "förmliche Anziehungspunkte für das Amyloid" (LUBARSCH[66]). Erst bei hochgradiger Gefäßentartung erkranke auch das Binde- und Fettgewebe selbständig (STRAUSS[101]). Auch FRANKE und ZIMMERMANN[33] sahen die Ablagerungen von den Blutgefäßen ins Bindegewebe vorschreiten.

Bei neueren elektronenmikroskopischen Untersuchungen (CAESAR[13], LETTERER, CAESAR und VOGT[65]) konnten ebenfalls in den amyloiden Faserfilz eingeschlossene reticuläre und kollagene Bindegewebsfasern nachgewiesen werden. COHEN, WEISS and CALKINS[22] sahen, wiederum unter dem Elektronenmikroskop, bei experimentell erzeugtem Amyloid deutliche Beziehungen der Ablagerungen zu Basalmembranen, also zu reticulinhaltigen Strukturen.

Daraus ergab sich eine Bestätigung der Anschauung, die MISSMAHL[74] und MISSMAHL und GAFNI[75] aufgrund ihrer polarisationsoptischen Untersuchungen an zahlreichen Amyloidosefällen verschiedenster Genese entwickelt haben, nämlich daß die Ablagerungen im Bindegewebe nicht zufällig, sondern immer in bestimmter Beziehung zu präexistenten normalen Gewebsbestandteilen, und zwar entweder zu reticulären oder zu kollagenen Fasern entstehen. Danach können Amyloidoseformen mit Beginn an reticulären Fasern (= perireticuläre Amyloidosen) von solchen mit Beginn an kollagenen Strukturen (= perikollagene Amyloidosen) unterschieden werden. Auch bei fortgeschrittenen Erkrankungen lassen sich im polarisationsoptischen Bild Rückschlüsse auf den Beginn der Ablagerungen ziehen, da die einmal gerichtet abgelagerten Amyloidfibrillen ihre Anordnung beibehalten, auch wenn nachher weniger geordnete Amyloidmassen angelagert werden. Besonders aufschlußreich und zur Unterscheidung der beiden Formen geeignet sind charakteristische Gefäßveränderungen. Während bei der perikollagenen Form das perivasale Bindegewebe und die Sarkolemmna der Mediamuskelfasern bevorzugt befallen werden, wobei die Ablagerungen zentripetal fortschreiten und die Intima immer frei bleibt, beginnt beim perireticulären Typ der Befall in der Intima kleiner Gefäße und schreitet von da in die Media weiter fort, greift aber nicht auf die Adventitia oder das perivaskuläre Gewebe über. Hier werden nach Arteriolen und Venolen auch Kapillaren und Sinusoide betroffen, was man bei der perikollagenen Form nie sieht.

Prinzipiell können bei beiden Formen alle Organe ergriffen werden, die Schwere des Befalls hängt vom Gehalt und der Verteilung der jeweils betroffenen Fasertypen ab. Dementsprechend findet man bei ausgeprägten Fällen perireticulärer Amyloidose die stärksten Ablagerungen entlang reticulärer, das Stützgewebe parenchymatöser Organe bildender Fasern, wobei es schließlich zu Atrophie der eigentlichen Parenchymzellen

(vor allem in Leber, Milz, Niere und Nebenniere) und zum Ersatz durch Amyloiddepots kommen kann. Bei der perikollagenen Form dagegen findet sich Ersatz oder Atrophie der spezifischen Zellen am ehesten im Myokard und in Skelettmuskeln, hervorgerufen durch die Entartung der Sarkolemmna, bzw. in Organen, deren bindegewebliches Stroma stark ergriffen ist wie Pankreas, Thyreoidea oder periphere Nerven.

So erklären sich die bekannten Unterschiede im Verteilungsmuster bei primärer und sekundärer Amyloidose einfach durch die unterschiedliche Affinität der Amyloidsubstanz zu bestimmten Faserstrukturen.

Bei dem von uns untersuchten Fall fand sich in allen Geweben und Organen eine ausgeprägte Beziehung der Amyloidablagerungen zu kollagenen Fasern. Daneben sahen wir die typischen Gefäßveränderungen mit dem Beginn im perivasalen Gewebe und dem Fortschreiten des Befalls entlang der Sarkolemmna der in der Media liegenden Muskelfasern. Er läßt sich daher eindeutig als perikollagene Amyloidose einordnen.

In einer ähnlichen Arbeit, bei der er kongorotgefärbte Präparate von zwei Fällen sekundärer Amyloidose polarisationsoptisch untersuchte, konnte GAUSS[37)] Ablagerungen in der Intima kleinerer Gefäße, in Kapillaren und Sinusoiden sowie an reticulären Fasern in verschiedensten Organen nachweisen und damit jene Fälle als perireticuläre Amyloidosen charakterisieren.

Der Grund, warum im einen Falle diese, im andern aber jene Fasern bevorzugt betroffen sind, ist allerdings weitgehend unbekannt.

Wie schon früher erwähnt, sind die bisher gebräuchlichen Einteilungsprinzipien der Amyloidose unbefriedigend, da Überschneidungen oft vorkommen und manche Mischformen nur schwer einzuordnen sind. Gerade auch die in letzter Zeit immer häufiger publizierten genetischen Formen mit der teils typischen, teils atypischen Verteilung der Ablagerungen lassen sich nur

schwer einem der bisher bekannten Typen zuordnen. Eine Unterscheidungsmöglichkeit ist aber immer gegeben, nämlich die Einteilung nach dem polarisationsoptisch faßbaren Beginn an reticulären oder an kollagenen Fasern. In eine Klassifikation auf dieser Grundlage können auch die genetischen Formen eindeutig einbezogen werden (MISSMAHL and GAFNI[76], GAFNI, MISSMAHL, SOHAR and HELLER[36]).

	perireticuläres Amyloid	perikollagenes Amyloid
hereditär	Amyloidose bei familiärem Mittelmeerfieber HELLER et al.[46] Amyloidose mit Urtikaria und Taubheit MUCKLE and WELLS[78]	neuropathische familiäre Amyloidose ANDRADE[2], HORTA[47] cardiopathische familiäre Amyloidose FREDERIKSEN et al.[34]
erworben	Amyloidose als Folge einer bekannten Grundkrankheit (Tbc, Osteomyelitis etc.)	Amyloidose bei multiplem Myelom
idiopathisch	Amyloidose ohne nachweisbare Grundkrankheit mit typischer Verteilung	Amyloidose ohne nachweisbare Grundkrankheit mit atypischer Verteilung, "primäres Amyloid"

Abb. 1 : Einteilung der Amyloidosen nach dem polarisationsoptisch sichtbaren Beginn an reticulären bzw. kollagenen Fasern.

Daß Strukturelemente des Bindegewebes bei der Amyloidablagerung eine Rolle spielen, geht auch daraus hervor, daß bei experimentell erzeugtem Amyloid schon vor dem Auftreten der Niederschläge an den

später ergriffenen reticulären Fasern spezifische Veränderungen wahrgenommen werden konnten (MISSMAHL und HARTWIG[70]). Ob entsprechende vorausgehende Veränderungen an kollagenen Fasern auch bei der perikollagenen Amyloidose nachgewiesen werden können, müßte durch spezielle polarisationsoptische Untersuchungen noch geklärt werden.

Zusammenfassung

Um zu klären, inwieweit amyloide Ablagerungen zu präexistenten Strukturelementen des Bindegewebes in Beziehung stehen, wurden kongorotgefärbte histologische Präparate von zahlreichen Organen und Geweben eines autoptisch gesicherten Falles von Paramyloidose im Polarisationsmikroskop zwischen gekreuzten Polars untersucht.

Dabei fand sich eine weite Verbreitung amyloider Ablagerungen in Bindegewebe und Gefäßen fast aller untersuchten Organe. Bevorzugt ergriffen sind kleinere und mittlere Arterien und Venen, Arteriolen und Venolen. Der Gefäßbefall schreitet charakteristischerweise zentripetal fort, im perivasalen Gewebe und an der Adventitia beginnend, sich entlang der Sarkolemmna der Mediamuskelfasern ausbreitend, nie aber sich bis in die Intima erstreckend. An Kapillaren oder Sinusoiden konnten im Unterschied zu den Beobachtungen bei sekundärer Amyloidose keine Veränderungen wahrgenommen werden.

Neben dieser ausgeprägten Gefäßentartung fanden sich noch ausgedehnte Infiltrationen an Sarkolemmna von glatten, quergestreiften und Herzmuskelfasern, oft die einzelnen Zellen geradezu ummauernd und teilweise zur Atrophie bringend, weiterhin im groben, kollagenfaserreichen interstitiellen Bindegewebe vieler

Organe (am gröberen Milztrabekelsystem, im Stroma der Threoidea und an anderen Stellen), im submukösen Gewebe im Bereich des gesamten Verdauungskanals und an intermuskulären Bindegewebssepten in Zunge und Myokard. Feinere reticuläre Bindegewebsstrukturen in Milz, Leber, Niere und Nebenniere waren nicht befallen.

In überwiegend kollagenfaserhaltigen Gewebspartien wie Herzklappen oder Bändern sahen wir schollige interfibrilläre Amyloiddepots.

Die Auffassung von der Paramyloidose als einer Systemerkrankung des Mesenchyms kann somit nach der Morphe der Ablagerungen bestätigt werden. Darüber hinaus ließ sich zeigen, daß kollagene Fasern bei der Genese dieser Form der Amyloidose eine Rolle spielen.

Insgesamt ergab sich ein weitgehend charakteristisches, durch Beziehungen der Ablagerungen zu präexistenten kollagenen Fasern geprägtes und von der typischen Amyloidose deutlich verschiedenes Bild.

Der Fall weist alle Merkmale einer perikollagenen Amyloidose im Sinne von MISSMAHL auf und kann eindeutig als solche eingeordnet werden.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1.) ADAMS,W. a. DOWSE,T.S.: Mollities ossium. Trans.Path.Soc. London 23, 186 (1872) zit. bei KRÜCKE[57].

2.) ANDRADE,C.: A peculiar form of peripheral neuropathy. Brain 75, 408-427 (1952).

3.) APITZ,K.: Zur Kenntnis der Paramyloidose (S. 665-670) in "Die Paraproteinosen". Virchows Arch.path.Anat. 306, 631-699 (1940).

4.) BATTAGLIA,S.: Zur Amyloidgenese. Klin.Wschr. 39, 795-798 (1961).

5.) - : Elektronenoptische Untersuchungen am Leberamyloid der Maus. Beitr.path.Anat. 126, 300-320 (1962).

6.) BEAMES,R.P.: Primary amyloidosis of the bladder. J.of.Urol. 73, 804-808 (1955).

7.) BENEKE u. BÖNNING: Ein Fall von lokaler Amyloidose des Herzens. Beitr.path.Anat. 44, 362 (1908), zit. bei KANN[51].

8.) BENNHOLD,H.: Über die Ausscheidung intravenös einverleibter Farbstoffe bei Amyloidkranken. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 34, 313-315 (1922).

9.) - : Über die Ausscheidung intravenös einverleibten Kongorotes bei den verschiedensten Erkrankungen, insbesondere bei Amyloidosis. Dtsch.Arch.klin.Med. 142, 32-46 (1923).

10.) - : Eine spezifische Amyloidfärbung mit Kongorot. Münch.med.Wschr. 44, 1537-1538 (1922).

11.) BRÜNING,E.J.: Der plexus coeliacus bei allgemeiner Amyloidose. Zbl.allg.Path.path.Anat. 98, 247-253 (1958).

12.) BUERGER,L. and BRAUNSTEIN,H.: Senile cardiac amyloidosis. Amer.J.Med. 28, 357-367 (1960).

13.) CAESAR,R.: Die Feinstruktur von Milz und Leber bei experimenteller Amyloidose. Zschr.Zellforsch. 52, 653-673 (1960).

14.) - : Elektronenmikroskopische Beobachtungen bei der Nierenamyloidose des Goldhamsters. Frankf.Zschr.Path. 72, 506-516 (1963).

15.) CALKINS,E. and COHEN,A.S.: Similarity of serum protein changes in primary and secondary amyloidosis. J.clin.invest. 38, 993-994 (1959).

16.) CALKINS,E., COHEN,A.S. and LARSEN,B.: Amyloidosis, preliminary clinical, chemical and experimental observations. Ann.N.Y.Acad.Sci. 86, 1033-1042 (1960).

17.) Case 18/1961. Fallbericht des Massachusetts General Hospital: Makroglobulinämie mit Amyloidose. New Engl.J.Med. 264, 504-512 (1961).

18.) CHAMBERS,R.A., MEDD,W.E. and SPENCER,H.: Primary amyloidosis. With special reference to involvement of the nervous system. Quart.J. Med., N.S. 27, 207-226 (1958).

19.) COELHO,E. and PIMENTEL,J.C.: Cardiac Involvement in a Peculiar Form of Paramyloidosis. Amer. J. Cardiology 8, 624-632 (1961).

20.) COELHO,E. u. PIMENTEL,J.C.: Die primäre Amyloidose des Herzens. Ciba-Symposium 10, Heft 1, 2-12 (1962).

21.) COHEN,A.S. and CALKINS,E.: Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins. Nature 183, 1202-1203 (1959).

22.) COHEN,A.S.,WEISS,L. u. CALKINS,E.: Electron microscopic observations of the spleen during the induction of experimental amyloidosis in the rabbit. Amer.J.Path. 37, 413 (1960).

23.) CORNELIUS,H.V.: Zur Pathogenese der Paramyloidose, insbesondere im Herzmuskel. Zschr.Kreislaufforsch. 41, 57-67 (1952).

24.) DAHLIN,D.C.: Primary amyloidosis, with report of 6 cases. Amer.J.Path. 25, 105-119 (1949).

25.) DENNY-BROWN,D.: J.neurol.neurosurg.psych. 14, 237 (1951), zit. bei HORTA[47].

26.) DIVRY,P., 1927, zit. bei MISSMAHL[71].

27.) - , 1939, zit. bei SYMMERS[102].

28.) DOOD,A.R. and MANN,J.D.: Primary diffuse amyloidosis of the respiratory tract. A.M.A. Arch. Path. 67, 39-42 (1959).

29.) EBERTH: Virchows Arch.path.Anat. 80, zit. bei WILD[113].

30.) EISEN,H.N.: Primary systemic amyloidosis. Amer.J.Med. 1, 144-160 (1946).

31.) ELIOT,R.S., Mc GEE,H.J. and BLOUNT,G.S.: Cardiac amyloidosis. Circulation 23, 613-622 (1961).

32.) FINDLEY,J.W. and ADAMS,W.: Primary systemic amyloidosis simulating constrictive pericarditis. Arch.Int.Med. 81, 342 (1948).

33.) FRANKE,R. und ZIMMERMANN,H.: Über Paramyloidose. Ärztl.Wschr. 10, 173-178 (1955).

34.) FREDERIKSEN,T., GOTZSCHE,H., HARBOE,H., KIAER,N., MELLEMGARD,K.: Familial Primary Amyloidosis with severe amyloid heart disease. Amer.J. Med. 33, 328-348 (1962).

35.) GAFNI,J., SOHAR,E.: Rectal biopsy for the diagnosis of amyloidosis. Amer.J.med.Sci. 240, 332-336 (1960).

36.) GAFNI,J., MISSMAHL,H.P., SOHAR,E., HELLER,H.: The basic of a new classification of amyloidosis. Proc. Tel Hashomer Hosp. 1, 73-76 (1962).

37.) GAUSS,D.: Zur Frage der Verteilung des Amyloids bei perireticulärer Amyloidose. Inaug.-Diss. Tübingen, 1964.

38.) GERSTEL,G.: Über atypische Lokalisation des Amyloids, insbesondere über die Makroglossia amyloides diffusa. Virchows Arch.path.Anat. 283, 466-488 (1932).

39.) GILLMANN,J. and GILBERT,CH.: Primary amyloidosis in the baboon. Acta med.Scand. (Stockholm) 152, Supp. 306, 155-189 (1955).

40.) GOLDBERG,S.: Primary amyloidosis, report of case and review of Literature. South African M.J. 24, 801 (1950), zit. bei PHILLIPS and BURCH[83].

41.) GOLDEN,A.: Primary amyloidosis of the alimentary tract. Arch.Int.Med. 75, 413-416 (1945).

42.) GÖSSNER,W.: Vergleichende histochemische Untersuchungen über die Proteinkomponente von Amyloid, Hyalin und Kollagen. Histochemie 2, 199-216 (1961).

43.) GOTTRON,H.: Systematische Haut- und Muskelamyloidose unter dem Bild eines Scleroderma amyloidosum. Arch.Derm.Syph. 166, 584-615 (1932).

44.) - : Amyloidosis cutis nodularis atrophicans diabetica. Dtsch.med.Wschr. 75, 19-24 (1950).

45.) GREEN,P.A., HIGGINS,J.A., BROWN,A.L., HOFFMANN,H.N., SOMMERVILLE,R.L.: Amyloidosis: appraisal of intubation biopsy of the small intestine in the diagnosis. Gastroenterology 41, 452-456 (1961).

46.) HELLER,H., SOHAR,E., GAFNI,J. and HELLER,J.: Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever. Arch.Int.Med. 107, 539-550 (1961).

47.) HORTA,J. DA SILVA: Pathologische Anatomie der portugiesischen Paramyloidosefälle mit besonderer Bevorzugung des peripheren Nervensystems. Gazeta medica portuguesa 9, Nr.6, 678-699 (1956).

48.) HÜSSELMANN,H.: Beitrag zum Amyloidproblem auf Grund von Untersuchungen an menschlichen Herzen. Virchows Arch.path.Anat. 327, 607-628 (1955).

49.) INTRIERE,A.D. and BROWN,CH.: Primary amyloidosis. Report of a case of gastric involvement only. Gastroenterology 30, 833-838 (1956).

50.) JACKSON,CH., FALLS,H.F., BLOCK,W.D., RUKAVINA,J. and CAREY,J.H.: Inheritance of primary systemic amyloidosis. Amer.J.human.Genet. 12, 434-439 (1960).

51.) KANN,G.: Ein Fall von isolierter Amyloidose des Herzens. Virchows Arch.path.Anat. 237, 22-31 (1922).

52.) KANTARJIAN,A.D. and DE JONG,R.N.: Familial primary amyloidosis with nervous system involvement. Neurology (Minneapolis) 3, 399-409 (1953).

53.) KING,L.S.: Atypical amyloid disease. With observations on a new silver stain for amyloid. Amer.J.Path. 24, 1095 (1948).

54.) KNORR,G.: Beitrag zum Klassifikationsproblem der Amyloidosen. Frankf.Zeitschr.Path. 69, 1-17 (1958).

55.) KOLETSKY,S. and STECHER,R.M.: Primary systemic amyloidosis. Involvement of cardiac valves, joints and bones, with pathological fracture of the femur. Arch.Path. 27, 267-288 (1939).

56.) KONRATH,M. und MÖBIUS,G.: Über tumorförmige Amyloidose des Ureter. Zbl.allg.Path.path.Anat. 101, 195-199 (1960).

57.) KRÜCKE,W.: Die Paramyloidose. Erg.inn.Med.u.Kinderheilk. 11, 299-378 (1959).

58.) KÜHL,I.: Beitrag zur tumorförmigen Amyloidose. Isolierte noduläre Lungenamyloidose. Zschr.ges.inn.Med. 15, 1000-1008 (1960).

59.) KYLE,R.A. and BAYRD,E.D.: "Primary" systemic amyloidosis and myeloma. Discussion of relationship and review of 81 cases. Arch.Int.Med. 107, 344-353 (1961).

60.) LEE,H.Y. and KAUFMANN,W.: Cardiac amyloidosis in the aged. Arch.Path. 64, 494-500 (1957).

61.) LETTERER,E.: Studien über Art und Entstehung des Amyloids. Beitr.path.Anat. 75, 486-588 (1926).

62.) LETTERER,E.: Neue Untersuchungen über die Entstehung des Amyloids. Virchows Arch.path. Anat. 293, 34-72 (1934).

63.) - : Die Amyloidose im Lichte neuer Forschungsmethoden. Dtsch.med.Wschr. 75, 15-19 (1950).

64.) - : Untersuchungen über den Einfluß verschiedenartiger Ernährung auf die experimentelle Amyloidose. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Antikörperbildung in Abhängigkeit von der Ernährung. Virchows Arch.path.Anat. 317, 1-25 (1949).

65.) - , CAESAR,R. und VOGT,A.: Studien zur elektronenoptischen und immunmorphologischen Struktur des Amyloids. Dtsch.med.Wschr. 85, 1909-1911 (1960).

66.) LUBARSCH,O.: Zur Kenntnis ungewöhnlicher Amyloidablagerungen. Virchows Arch.path.Anat. 271, 867-889 (1929).

67.) MAGNUS-LEVY,A.: Bence-Jones-Eiweiß und Amyloid. Zschr.klin.Med. 116, 510-531 (1931).

68.) MATHEWS,W.H.: Primary systemic amyloidosis. Amer.J.med.Sci. 228, 317-333 (1954).

69.) MISSMAHL,H.P.: Histochemische Versuche an der Amyloidsubstanz. Virchows Arch.path.Anat. 318, 518-533 (1950).

70.) - und HARTWIG,M.: Polarisationsoptische Untersuchungen an der Amyloidsubstanz. Virchows Arch.path.Anat. 324, 489-508 (1953).

71.) - : Die im Amyloid vorkommende Doppelbrechung. Acta anat. 25, 73-77 (1955).

72.) - : Polarisationsoptischer Beitrag zur Kongorotfärbung des Amyloid. Z.wiss. Mikroskopie 63, 133-139 (1957).

73.) - : Doppelbrechung der reticulären Faser und sich hieraus ergebender Nachweis von gerichtet eingelagerten Lipoiden in die

reticuläre Faser. Z.Zellforsch. 45, 612-619 (1957).

74.) MISSMAHL,H.P.: Die Beeinflussung des polarisierten Lichtes durch die Amyloidsubstanz. Ann.Histochim.Suppl. 2, 225-234 (1962).

75.) - : Welche Beziehungen bestehen zwischen den verschiedenen Formen der Amyloidose und den Bindegewebsfasern? Verh.dtsch. Ges.inn.Med. 65, 439-442 (1959).

76.) - and GAFNI,J.: The basic lesions of amyloidosis, peri-reticular and peri-collagen amyloid deposition. Harefuah 64, 41-44 (1963).

77.) - : Rektiumbiopsie zum Nachweis der Amyloidose. Dtsch.med.Wschr. 88, 1783-1785 (1963).

78.) - : Diagnose einer primären, perikollagenen Amyloidose mit Hilfe der Rektumbiopsie. Dtsch.med.Wschr. 89, 122-124 (1964).

79.) MUCKLE,TH.J. and WELLS,M.: Urticaria, Deafness and Amyloidosis: A new heredo-familial syndrome. Quart.J.Med. 122, 235-248 (1962).

80.) OSTERTAG,B.: Demonstration einer eigenartigen familiären "Paramyloidose". Zbl.Path. 56, 253-254 (1932).

81.) PETERS,I.T.: Arch.Path. (Chicago) 35, 832 (1943), zit. bei SYMMERS[102].

82.) PERNIS,B., SCHNEIDER,G. und WUNDERLY,CH.: Quantitative Aminosäureanalyse von Amyloidsubstanz, elektrophoretischen Serumeiweißfraktionen und Bindegewebsprotein. Ärztl.Forsch. 7, 454-458 (1953).

83.) PHILLIPS,J.H. and BURCH,G.E.: Amyloidosis of the heart (S.273) in "A review of cardiovascular diseases in the white and negro races". Medicine 39, 241-288 (1960).

84.) PICCHINI,L. and FABRIS,A.: Arch.Sci.med. 54, 551 (1930), zit. bei STRAUSS[101].

85.) PICK,L.: Über atypische Amyloidablagerung. Klin.Wschr. 10, 1515 (1931).

86.) PRELLWITZ,W.: Über Amyloidose des Herzens. Medizinische 15, 725-727 (1959).

87.) PROWSE,B.C.: Amyloidosis of the lower respiratory tract. Thorax (London) 13, 308-320 (1958).

88.) PUDLAK,P., ZDENA,V. and STEJSKAL,J.: Unusual haemorrhagic diathesis in atypical primary amyloidosis. Acta haemat. (Basel) 25, 321-334 (1961).

89.) REIMANN,H.A., KOUCKY,R.F. and EKLUND,C.M.: Primary amyloidosis limited to tissue of mesodermal origin. Amer.J.Path. 11, 977 (1935).

90.) RISTOW,W.: Zur Amyloidose der oberen Luft- und Speisewege. HNO-Wegweiser 6, 204-207 (1957).

91.) RITAMA,V.: Ann.Med.intern.Fenn. 43, 51 (1954), zit. bei SYMMERS[102].

92.) ROKITANSKY,C.: Handbuch der pathologischen Anatomie vol.3, Wien 1842, Braumüller und Seidel. S.311, 384, 417/18, 424.

93.) RONA,G.: Primary systemic amyloidosis associated with purpura. Canad.med.Assoc.J. 84, 1386-1389 (1961).

94.) ROMHANY,G., 1943, 1949, zit. bei MISSMAHL und HARTWIG[70].

95.) RUKAVINA,J., BLOCK,W. and CURTIS,A.C.: Familial primary systemic amyloidosis: an experimental, genetic and clinical study. J.Invest. Dermat. 27, 111-131 (1956).

96.) RUSZCAK,Z. und WOZNIAK,L.: Amyloidosis cutis localisata nodosa cum anetodermia. Hautarzt 12, 254-259 (1961).

97.) SCHNECKLOTH,R.E. and PAGE,I.H.: The nephrotic syndrome and chronic hypotension associated with primary systemic amyloidosis. Amer.J.med.Sci. 230, 299-304 (1955).

98.) SCHMITZ-MOORMANN,P.: Biochemische und histochemische Untersuchungen am Amyloid. Virchows Arch.path.Anat. 334, 95-106 (1961).

99.) SOYKA,J.: Über amyloide Degeneration. Prager med.Wschr. Nr. 9, 1876, zit. bei WILD[113].

100.) STEINHAUS,F.: Über eine seltene Form von Amyloid- und Hyalininfiltration am Zirkulations- und Digestionsapparat. Zschr.klin.Med. 45, 375-384 (1902).

101.) STRAUSS,A.: Über Paramyloidose. Virchows Arch. path.Anat. 291, 219-236 (1933).

102.) SYMMERS,W.ST.C.: Primary amyloidosis: a review. J.clin.Path. 9, 187-211 (1956).

103.) TENNSTEDT,A.: Zur Kenntnis des isolierten Lungenamyloids. Frankf.Z.Path. 68, 205-224 (1957).

104.) TERBRÜGGEN,A.: Zwei Grundformen der allgemeinen Amyloidose mit besonderer Berücksichtigung der Amyloidniere und Nephrose. Virchows Arch.path.Anat. 315, 250-308 (1948).

105.) TRIEGER,N., COHEN,A.S. and CALKINS,E.: Gingival biopsy as a diagnostic aid in amyloid disease. Arch.oral.Biol. 1, 187-192 (1959).

106.) VIRCHOW,R.: Über eine im Gehirn und Rückenmark des Menschen aufgefundene Substanz mit der chemischen Reaktion der Cellulose. Virchows Arch.path.Anat. 6, 135-138 (1854).

107.) - : Weitere Mittheilungen über das Vorkommen der pflanzlichen Cellulose beim Menschen. Ibid. 6, 268-271 (1854).

108.) - : Zur Cellulose-Frage. Ibid. 6, 416-426 (1854).

109.) - : Zur Cellulose-Frage. Ibid. 8, 140-144 (1855).

110.) - : Über den Gang der amyloiden Degeneration. Ibid. 8, 364-368 (1855).

111.) VOGT,A. und KOCHEM,H.G.: Histoserologische Untersuchungen mit fluoresceinmarkiertem Antikomplement. Nachweis komplementbildender Substanzen im Amyloid. Z.Zellforsch. 52, 640-652 (1960).

112.) WEISS,L.: Isolated multiple nodular pulmonary amyloidosis. Amer.J.clin.Path. 33, 318-329 (1960).

113.) WILD,C.: Beitrag zur Kenntnis der amyloiden und der hyalinen Degeneration des Bindegewebes. Beitr.path.Anat. 1, 175-199 (1886).

114.) WILKS,S.: Guy's Hosp. Rep. (Series 3) 2, 103 (1856) zit. bei SYMMERS[102].

115.) WOLF,R.L., HITZIG,W.M. and OTANI,S.: Amyloidosis unassociated with a predisposing disease. Arch.Int.Med. 95, 141-152 (1955).

116.) ZIEGLER,E.: Lehrbuch der pathologischen Anatomie und Pathogenese, Jena 1884, zit. bei WILD[113].

L e b e n s l a u f

Am 21. April 1940 wurde ich, Joachim W e b e r , als Sohn des Kaufmanns Ludwig Weber und seiner Ehefrau Alwine geb. Junger in Tübingen als 3. von 3 Kindern geboren. Meine Kindheit verbrachte ich in Reutlingen, ging dort 4 Jahre zur Volksschule und besuchte seit September 1950 das Reutlinger Friedrich-List-Gymnasium. Dort legte ich im März 1959 die Reifeprüfung ab.

Mein vorklinisches Studium absolvierte ich an der Tübinger Universität. Nach bestandener ärztlicher Vorprüfung im Oktober 1961 ging ich für 2 Semester nach Wien und anschließend für 1 Semester nach München. Ab Sommersemester 1963 studierte ich wieder in Tübingen und legte dort am 16. Dezember 1964 die ärztliche Prüfung ab.

Kleinoffsetdruckerei K. Urlaub Bamberg

Kleinoffsetdruckerei K. Urlaub Bamberg